

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DOPACIS 90 MBq/mL, solution injectable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL contient 90 MBq de fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) à la date et à l'heure de calibration.

L'activité totale par flacon est comprise entre 90 et 900 MBq à la date et heure de calibration.

Le fluor ( $^{18}\text{F}$ ) décroît en oxygène ( $^{18}\text{O}$ ) stable avec une période de 110 minutes en émettant un rayonnement positonique d'énergie maximale 634 keV, suivi d'un rayonnement photonique d'annihilation de 511 keV.

Excipient à effet notoire :

1 mL de DOPACIS contient 2,6 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide et incolore, de pH compris entre 4,0 et 5,5.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

La fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) est destinée à la tomographie par émission de positons (TEP).

#### Neurologie

La TEP à la fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) est indiquée pour détecter une perte des terminaisons fonctionnelles des neurones dopaminergiques dans le striatum des patients présentant des signes cliniques de syndrome parkinsonien douteux. Elle peut être utilisée pour différencier le tremblement essentiel des syndromes parkinsoniens liés aux maladies dégénératives qui affectent le système nigro-strié (maladie de Parkinson (MP), atrophie multisystémique et paralysie supranucléaire progressive).

La TEP à la fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ), en elle-même, ne permet pas de distinguer les différents syndromes parkinsoniens liés aux maladies dégénératives affectant le système nigro-strié. Elle ne permet pas non plus de faire la distinction entre maladie de Parkinson avec ou sans tremblement.

## **Oncologie**

Parmi les examens d'imagerie, la TEP à la fluorodopa (<sup>18</sup>F) permet une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation du transport intracellulaire et de la décarboxylation de l'acide aminé dihydroxyphénylalanine est recherchée. Les indications suivantes ont été plus particulièrement documentées :

### Diagnostic

- Diagnostic et localisation d'un insulinome en cas d'hyperinsulinisme chez le nourrisson et l'enfant
- Diagnostic et localisation de tumeurs glomiques chez les patients porteurs d'une mutation du gène de la sous-unité D de la succinate-déshydrogénase

Localisation des phéochromocytomes et paragangliomes

### Stadification

- Phéochromocytomes et paragangliomes.
- Tumeurs carcinoïdes bien différenciées du tube digestif

### Détection, en cas de suspicion raisonnable, des récidives ou de la maladie résiduelle

- Tumeurs cérébrales primitives limitées aux gliomes de haut grade (grades III et IV)
- Phéochromocytomes et paragangliomes
- Cancer médullaire de la thyroïde avec élévation de la calcitonine sérique
- Tumeurs carcinoïdes bien différenciées du tube digestif
- Autres tumeurs endocrines digestives quand la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine est négative

DOPACIS est indiqué :

- chez l'adulte, en neurologie et oncologie,
- chez le nouveau-né et jusqu'à l'adolescent, en oncologie.

## **4.2. Posologie et mode d'administration**

### Posologie

En oncologie, l'activité habituellement recommandée chez l'adulte peut varier de 2 à 4 MBq/kg de masse corporelle, selon l'équipement TEP et le mode d'acquisition utilisés.

En neurologie, l'activité habituellement recommandée chez l'adulte peut varier de 1 à 2 MBq/kg de masse corporelle, selon l'équipement TEP et le mode d'acquisition utilisés.

Pour une administration réitérée, voir rubrique 4.4.

### Population pédiatrique

Il existe très peu de données cliniques concernant la tolérance et l'efficacité de ce produit chez le patient de moins de 18 ans, sauf dans la recherche d'un insulinome chez le nourrisson ou le très jeune enfant. L'utilisation en onco-pédiatrie doit être décidée à l'issue d'une évaluation soigneuse des besoins cliniques et du rapport bénéfices/risques dans cette population. L'activité à administrer chez l'enfant et l'adolescent peut varier de 2 à 4 MBq/kg de masse corporelle, selon l'équipement TEP et le mode d'acquisition utilisés.

### Patients présentant une insuffisance rénale

Aucune étude approfondie de recherche et d'ajustement d'activité n'a été réalisée avec ce produit dans les populations normales et spécifiques. La pharmacocinétique de la fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) chez les patients présentant une insuffisance rénale n'a pas été caractérisée.

### Mode d'administration

Pour la préparation du patient, voir rubrique 4.4.

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

L'activité de la fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) doit être mesurée avec un activimètre juste avant l'injection.

L'injection doit être effectuée par voie intraveineuse afin d'éviter l'irradiation due à une éventuelle extravasation locale, ainsi que des artefacts d'imagerie.

Le produit doit être administré **lentement** par injection intraveineuse directe **sur une période d'environ 1 minute**.

### Acquisition des images

#### Neurologie

- Acquisition « dynamique » TEP des images du cerveau dès l'injection, durant 90 à 120 min, ou bien
- Une seule acquisition « statique » TEP commençant 90 min après injection.

#### Oncologie

- Foyers de la région hépatique, pancréatique ou cervicale : images « statiques » précoces à partir de 5 min après injection, ou bien une acquisition « dynamique » débutant tout de suite après l'injection, durant une dizaine de minutes.
- Tumeurs cérébrales : une acquisition « statique » entre 10 et 30 min après injection.
- Corps entier : images généralement acquises 60 min après injection.

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Bénéfice individuel / justification des risques

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 radiation résultante tout en permettant d'obtenir l'information diagnostique requise.

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, l'indication doit être bien considérée, car une exposition accrue au rayonnement est possible chez ces patients.

Chez les patients présentant une mutation de la sous-unité B du gène succinate déshydrogénase, DOPACIS n'est pas indiqué dans le diagnostic et la localisation des tumeurs glomériques.

#### Population pédiatrique

Pour la population pédiatrique, voir rubrique 4.2.

Une attention particulière doit être portée au fait que la dose efficace par MBq est plus élevée que chez l'adulte (voir la rubrique 11 « Dosimétrie »).

## **Administration réitérée**

Les données sur une administration réitérée de fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) sont limitées. Il est recommandé de respecter un intervalle de 5 jours entre 2 injections.

## **Préparation du patient**

DOPACIS doit être administré chez le patient à jeun depuis au moins 4 heures, sans limitation des apports hydriques.

Afin d'obtenir des images de meilleure qualité et de réduire l'irradiation de la vessie, il faut recommander au patient de boire en quantité suffisante et de vider sa vessie avant l'acquisition des images et après l'examen TEP.

Dans les indications neurologiques, il est recommandé d'arrêter tout traitement antiparkinsonien au moins 12 heures avant l'examen.

Dans les indications oncologiques, il est recommandé d'arrêter tout traitement avec le glucagon au moins 12 heures avant l'examen.

Dans les indications neurologiques, l'administration de 200 mg d'entacapone une heure avant l'injection de fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) est une pratique reconnue.

## **Mises en garde générales**

Il est recommandé d'éviter tout contact physique étroit entre le patient et les jeunes enfants pendant les 12 heures suivant l'injection.

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées par les services compétents. Leur réception, leur stockage, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis aux réglementations et aux autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises.

## **Mises en garde spécifiques**

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du produit médicamenteux 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.

### *Mises en garde relatives aux excipients:*

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par injection, c'est à dire qu'il est « pratiquement sans sodium ».

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

## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Carbidopa, inhibiteurs de l'enzyme catéchol-O-méthyl transférase (COMT) comme l'entacapone ou la nitecapone: la biodisponibilité de la fluorodopa dans le cerveau peut être augmentée par pré-traitement avec soit des inhibiteurs de l'enzyme décarboxylase, tels que la carbidopa, qui bloquent la conversion périphérique de fluorodopa en fluorodopamine, soit des inhibiteurs de l'enzyme catéchol-O-méthyl transférase (COMT), comme l'entacapone ou la nitecapone, qui diminuent la dégradation périphérique de fluorodopa en 3-O-méthyl-6-fluorodopa.

Carbidopa: un cas d'hyperinsulinisme congénital a été rapporté où la fixation de fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) dans le pancréas n'était plus détectable après l'administration de carbidopa.

Glucagon: le glucagon affecte la fixation de fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) dans le pancréas en interagissant avec la fonction des cellules pancréatiques bêta.

Halopéridol : une augmentation de la dopamine intracérébrale causée par l'halopéridol peut accroître l'accumulation de fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) dans le cerveau.

Réserpine : la réserpine peut vider le contenu des vésicules intraneuronales et ainsi bloquer l'accumulation de fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) dans le cerveau.

Inhibiteurs de la Mono-Amine Oxydase (IMAO): l'utilisation simultanée d'IMAO peut accroître l'accumulation de fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) dans le cerveau.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### **Femmes en âge de procréer**

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme en âge de procréer, 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 le doute, (si la femme a un retard de règles, si les règles sont très irrégulières, etc), d'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes (si elles existent) doivent être proposées à la patiente.

##### **Grossesse**

DOPACIS est contre-indiqué en cas de grossesse (voir rubrique 4.3).

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de ce produit pendant la grossesse. Aucune étude de la fonction de reproduction chez l'animal n'a été réalisée.

##### **Allaitement**

La fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) est excrétée dans le lait.

Lorsque l'administration d'un radiopharmaceutique est indispensable chez une femme qui allaite, il convient de s'assurer que l'examen ne peut pas raisonnablement être repoussé jusqu'à la fin de l'allaitement et que le choix de l'agent radiopharmaceutique à utiliser est le plus approprié, en gardant à l'esprit que la radioactivité passe dans le lait maternel. Si l'administration du médicament est jugée nécessaire, l'allaitement doit être suspendu pendant 12 heures et le lait produit pendant cette période doit être éliminé.

Tout contact étroit avec des nourrissons doit être limité pendant les 12 premières heures suivant l'injection.

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

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

#### 4.8. Effets indésirables

Les événements indésirables rapportés sont présentés ci-dessous par classes de système d'organe, avec une fréquence non connue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles) :

Classes de système d'organe MedDRA	Réactions indésirables	Fréquence
Affections du système nerveux	Sensation de brûlure	Non connue
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au point d'application, douleur, chaleur au point d'application	Non connue

Des cas de douleur au niveau du site d'injection se dissipant en quelques minutes, sans traitement ont été rapportés.

Il a été rapporté dans la littérature un cas de crise carcinoïde en relation avec une injection trop rapide.

L'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou favoriser le développement d'anomalies héréditaires. La dose efficace étant de 7 mSv pour une activité maximale recommandée de 280 MBq (pour un individu de 70 kg), la probabilité de survenue de tels effets est 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 :

##### **France**

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

##### **Luxembourg**

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

Villa Louvigny – Allée Marconi

L-2120 Luxembourg

Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

#### 4.9. Surdosage

En cas de surdosage de fluorodopa (<sup>18</sup>F), la dose délivrée au patient doit être réduite en augmentant autant que possible l'élimination du radionucléide de l'organisme par une diurèse forcée avec mictions fréquentes. Il pourrait être utile d'estimer la dose efficace reçue.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique,, code ATC : V09IX05.**

Aux concentrations chimiques et aux activités recommandées pour les examens de diagnostic, la fluorodopa (<sup>18</sup>F) paraît n'avoir aucune activité pharmacodynamique.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Distribution**

Les études chez le sujet sain après l'administration de fluorodopa (<sup>18</sup>F) ont montré une distribution ubiquitaire de l'activité dans tous les tissus corporels.

### **Fixation aux organes**

La fluorodopa (<sup>18</sup>F) est un analogue d'un acide aminé aromatique rapidement accumulé par les tissus cibles et en particulier le striatum du cerveau humain, et transformé en dopamine, neurotransmetteur de la famille des catécholamines.

### **Élimination**

La fluorodopa (<sup>18</sup>F) est éliminée par le rein, 50 % sont éliminés après 0,7 heures et 50 % après 12 heures.

### **Demi-vie**

La fluorodopa (<sup>18</sup>F) est éliminée selon une cinétique bi-exponentielle avec une demi-vie courte de 12 heures (67-94 %) et une demi-vie longue de 1,7 à 3,9 heures (6-33 %). Ces deux demi-vies semblent dépendre de l'âge.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

L'administration intraveineuse unique à la dose de 5 mL/kg d'une préparation de fluorodopa inactive contenant plus de 100 fois les quantités de substance active et d'impuretés que DOPACIS, n'a induit aucune mortalité chez le rat. Cette même préparation n'a pas montré d'activité mutagène dans le test d'Ames.

Les études de toxicité à doses répétées, les études à long terme de cancérogenèse et de la fonction de reproduction n'ont pas été effectuées.

Ce produit n'est pas destiné à une administration régulière ou continue.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Acide acétique

Acétate de sodium

Acide ascorbique

Édétate disodique

Eau pour préparations injectables

### **6.2. Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3. Durée de conservation**

12 heures à compter de l'heure de fabrication.

Après le premier prélèvement, à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

La date et l'heure de péremption sont indiquées sur le conditionnement d'origine et sur l'étiquette du flacon.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver dans son conditionnement en plomb d'origine.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la 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 multidose de 15 mL en verre incolore, type I, fermé par un bouchon en caoutchouc recouvert de téflon et scellé par une capsule en aluminium.

Présentation : 1 flacon multidose contenant de 1 à 10 mL correspondant à une activité de 90 à 900 MBq à la date et heure de calibration.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

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 vomissements, etc. Par conséquent, des mesures de radioprotection doivent être prises 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 MARCHÉ**

**CIS BIO INTERNATIONAL**

BP 32

91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**France** : CIP 576 876-3 ou 34009 576 876 3 2 : 1 à 10 mL en flacon (verre).

**Luxembourg** : 2011080017

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : **France** : 11 mars 2010 ; **Luxembourg** : 18 août 2011

Date de dernier renouvellement : **France** : 11 mars 2015 ; **Luxembourg** : 11 mars 2015

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

04 avril 2019



## 11. DOSIMETRIE

Les données dans le tableau ci-dessous sont issues de la publication n°106 de la CIPR et sont calculées selon les hypothèses suivantes : 100% de l'activité du fluor (<sup>18</sup>F) est distribuée de façon homogène dans l'organisme et éliminée par les reins avec des demi-vies biologiques d'une heure (50 %) et de 12 heures (50 %), Ce modèle est considéré comme indépendant de l'âge.

Organes	Dose absorbée par unité d'activité injectée (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	0,0099	0,0130	0,0190	0,0310	0,0550
Vessie	0,3000	0,3800	0,5700	0,7800	1,0000
Surfaces osseuses	0,0096	0,0120	0,0180	0,0280	0,0510
Cerveau	0,0071	0,0088	0,0150	0,0240	0,0440
Seins	0,0067	0,0085	0,0130	0,0210	0,0390
Vésicule biliaire	0,0100	0,0130	0,0200	0,0290	0,0500
• Tractus gastrointestinal :					
Estomac	0,0095	0,0120	0,0180	0,0280	0,0500
Intestin grêle	0,0130	0,0170	0,0260	0,0390	0,0650
Côlon	0,0150	0,0180	0,0270	0,0410	0,0630
ascendant	0,0120	0,0150	0,0230	0,0360	0,0590)
descendant	0,0180	0,0220	0,0330	0,0470	0,0690)
Cœur	0,0089	0,0110	0,0180	0,0280	0,0500
Reins	0,0310	0,0370	0,0520	0,0780	0,1400
Foie	0,0091	0,0120	0,0180	0,0290	0,0520
Poumons	0,0079	0,0100	0,0160	0,0250	0,0460
Muscles	0,0099	0,0120	0,0190	0,0300	0,0510
Œsophage	0,0082	0,0100	0,0160	0,0250	0,0470
Ovaires	0,0170	0,0220	0,0330	0,0470	0,0740
Pancréas	0,0100	0,0130	0,0200	0,0310	0,0560
Moelle osseuse	0,0098	0,0120	0,0190	0,0270	0,0470
Peau	0,0070	0,0085	0,0140	0,0220	0,0400
Rate	0,0095	0,0120	0,0180	0,0290	0,0530
Testicules	0,0130	0,0180	0,0300	0,0450	0,0700
Thymus	0,0082	0,0100	0,0160	0,0250	0,0470
Thyroïde	0,0081	0,0100	0,0170	0,0270	0,0500
Utérus	0,0280	0,0330	0,0530	0,0750	0,1100
Autres organes	0,0100	0,0130	0,0190	0,0300	0,0520
<b>Dose efficace (mSv/MBq)</b>	<b>0,0250</b>	<b>0,0320</b>	<b>0,0490</b>	<b>0,0700</b>	<b>0,1000</b>

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité de 280 MBq (pour un adulte de 70 kg) de fluorodopa (<sup>18</sup>F) est d'environ 7 mSv.

Pour cette activité injectée de 280 MBq, les doses d'irradiations suivantes sont délivrées aux organes cibles : surrénales 2,8 mGy, cerveau 2,0 mGy, pancréas 2,8 mGy et la thyroïde 2,3 mGy et les doses de radiations suivantes sont délivrées aux organes critiques : vessie : 84 mGy, utérus : 7,8 mGy, reins : 8,7 mGy.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Comme avec tout produit pharmaceutique, si l'intégrité du flacon est compromise lors de la préparation de ce produit, celui-ci ne doit pas être utilisé.

L'emballage doit être vérifié avant l'utilisation et l'activité mesurée avec un activimètre.

La solution doit être inspectée visuellement avant l'utilisation et seule une solution transparente sans particule visible doit être utilisée.

Le flacon doit être gardé dans sa protection en plomb et ne doit pas être ouvert. Après avoir désinfecté le bouchon, prélevez la solution à travers le bouchon à l'aide d'une seringue jetable stérile équipée de la protection appropriée et d'une aiguille jetable stérile.

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

**France** : Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM.

**Luxembourg** : Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'AFMPS

---

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R 1333-24 du Code de la santé publique.