

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fluorocholine (^{18}F) CIS bio international 225 MBq/mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de solution contient 225 MBq de chlorure de fluorocholine (^{18}F), également connue sous le nom de fluorométhylcholine (^{18}F), à la date et à l'heure de calibration.

L'activité par flacon varie de 112 MBq à 3375 MBq à la date et à l'heure de de calibration.

Le radionucléide fluor-18 décroît en oxygène-18 stable avec une demi-vie d'environ 110 minutes en émettant un positon (rayonnement de 633 keV), suivi d'un rayonnement d'annihilation photonique de 511 keV.

Excipient à effet notoire :

Chaque mL contient 3,54 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide et incolore avec un pH compris entre 4,5 et 7,5

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Le chlorure de fluorocholine (^{18}F) est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP) chez l'homme adulte.

Fluorocholine (^{18}F) CIS bio international est utilisé parmi les modalités d'imagerie diagnostique en oncologie, car il permet une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de l'incorporation de la choline est recherchée.

Les indications suivantes pour la TEP au chlorure de fluorocholine (^{18}F) ont été particulièrement documentées :

- Stadification initiale dans les formes à haut risque de cancer de la prostate, classe définie selon les recommandations professionnelles.
- Recherche de récurrence loco-régionale ou métastatique en cas de ré-ascension de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA).

4.2. Posologie et mode d'administration

Ce médicament radiopharmaceutique doit être uniquement utilisé dans un service de médecine nucléaire habilité.

Posologie

Adultes et sujets âgés

L'activité recommandée pour un adulte de 70 kg varie de 100 à 400 MBq selon le poids du patient, le type de caméra utilisée et le mode d'acquisition.

Le volume maximal de solution à injecter ne doit pas dépasser 10 mL.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Fluorocholine (^{18}F) CIS bio international dans la population pédiatrique.

Patients en insuffisance rénale

Aucune étude approfondie d'ajustement de la posologie n'a été conduite avec ce produit chez ces populations à risque. Le profil pharmacocinétique du chlorure de fluorocholine (^{18}F) chez les patients présentant une insuffisance rénale n'a pas été caractérisé.

Mode d'administration

Flacon multidose prêt à l'emploi pour injection intraveineuse directe.

L'activité du chlorure de fluorocholine (^{18}F) doit être mesurée avec un activimètre juste avant l'injection.

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

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

Pour la préparation du patient, voir la rubrique 4.4.

Acquisition des images

Pour le cancer de la prostate, il est généralement recommandé de réaliser une acquisition dynamique de la TEP au niveau du petit bassin incluant la loge prostatique, durant 8 min, en commençant 1 min après injection ; ou, si cela n'est pas possible, de réaliser une acquisition statique de 2 min, en commençant 1 min après injection.

Pour toutes les autres localisations il est généralement recommandé de réaliser une acquisition TEP statique du corps entier débutée 10 à 20 min après l'injection.

S'il y a un doute concernant d'éventuelles lésions avec une cinétique de fixation lente (par ex. images statiques sans anomalie alors que la concentration sérique de PSA est augmentée), une seconde acquisition statique peut être réalisée une heure plus tard.

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

Justification du bénéfice/risque individuel

Pour chaque patient, l'exposition aux radiations doit être justifiée par le bénéfice attendu. La dose de rayonnement absorbée doit dans tous les cas être la plus faible possible pour obtenir l'information diagnostique recherchée.

Patients en insuffisance rénale

Chez les patients dont la fonction rénale est réduite, une indication très prudente est requise, car une exposition accrue aux radiations est possible.

Population pédiatrique

Population pédiatrique, voir rubrique 4.2.

Préparation du patient

Fluorocholine (^{18}F) CIS bio international doit être administré chez les patients à jeun depuis 4 heures au minimum sans restriction hydrique.

Les patients doivent être incités à boire suffisamment et uriner aussi souvent que possible, notamment entre l'acquisition dynamique des images et l'acquisition statique du corps entier puis fréquemment après l'examen afin de réduire l'exposition aux radiations.

Interprétation des images

Certaines affections bénignes ou malignes autres que le cancer de la prostate peuvent entraîner une fixation importante du chlorure de fluorocholine (^{18}F) et donc conduire à des résultats faussement positifs, lorsque la TEP au chlorure de fluorocholine (^{18}F) est réalisée dans l'indication du cancer de la prostate. D'autres techniques diagnostiques peuvent alors être nécessaires afin de déterminer l'origine de la fixation pathologique et pour compléter l'information délivrée par la TEP au chlorure de fluorocholine (^{18}F).

Après l'examen

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

Mises en garde spécifiques

La détection des métastases osseuses, ganglionnaires ou pulmonaires du cancer de la prostate par la TEP/TDM avec le chlorure de fluorocholine (^{18}F) a été largement documentée. Cependant, en cas de cancer de la prostate, moins de preuves ont été obtenues sur la nature et la signification des foyers de fixation de chlorure de fluorocholine (^{18}F) dans d'autres organes.

En cas de ré-ascension de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA) après un traitement radical initial, le taux de détection des sites de récurrence de cancer de la prostate par la TEP avec le chlorure de fluorocholine (^{18}F) est lié à la concentration sérique de PSA du patient; habituellement la TEP est réalisée lorsque la concentration sérique de PSA est supérieure ou égale à 0,2 ng / mL, ou son temps de doublement est inférieur à 6 mois.

Ce médicament contient 3,54 mg de sodium par mL. En fonction du volume de solution administré au patient, la teneur en sodium peut être supérieure à 1 mmol (23 mg). Il convient d'en tenir compte chez les patients qui suivent un régime hyposodé.

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

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

L'indication d'une TEP au Fluorocholine (^{18}F) CIS bio international doit être particulièrement étudiée chez les patients qui reçoivent un traitement anti-androgénique. Tout changement récent dans le traitement doit conduire à revoir l'indication d'une TEP au Fluorocholine (^{18}F) CIS bio international.

Les antimitotiques (vincristine, docetaxel, paclitaxel) et la colchicine peuvent entraîner une diminution de la fixation prostatique néoplasique et peuvent induire des résultats faux négatifs.

La fixation de Fluorocholine (^{18}F) CIS bio international par la moelle osseuse est augmentée en cas de traitement par facteurs de croissance (G-CSF ou érythropoïétine). Ceux-ci pourraient gêner la détection de foyers métastatiques ostéomédullaires.

Une prise d'aliments contenant de la choline peut interagir avec la qualité des images. C'est la raison pour laquelle le patient doit être à jeun depuis 4 heures avant de recevoir le chlorure de fluorocholine (^{18}F).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Ce médicament est contre-indiqué pendant la grossesse (voir section 4.3).

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

Fluorocholine (^{18}F) CIS bio international n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Aucun effet indésirable n'a été observé à ce jour.

Etant donné la faible quantité de substance active injectée, le principal risque réside dans l'exposition aux radiations.

L'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires.

La dose efficace étant de 8,0 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 400 MBq est administrée à un patient de 70 kg, la probabilité de survenue de ces effets indésirables 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 : 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

4.9. Surdosage

En cas de surdosage de chlorure de fluorocholine (^{18}F), la dose d'irradiation délivrée au patient doit être réduite en augmentant autant que possible l'élimination du radionucléide par une diurèse forcée avec mictions fréquentes. Il peut s'avérer utile d'estimer la dose efficace appliquée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage diagnostique pour la détection des tumeurs, code ATC : V09IX07

Effets pharmacodynamiques

Aux concentrations chimiques et aux activités recommandées pour les examens de diagnostic, le chlorure de fluorocholine (^{18}F) paraît n'avoir aucune activité pharmacodynamique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le chlorure de fluorocholine (^{18}F) est un analogue de la choline (précurseur de la biosynthèse des phospholipides) dans laquelle un atome d'hydrogène a été remplacé par du fluor ^{18}F . Après avoir traversé la membrane cellulaire grâce à un transporteur, la choline est phosphorylée par la choline kinase (CK). A l'étape suivante, la phosphorylcholine est convertie en cytidine diphosphate choline [(CDP)-choline] et ensuite incorporée dans la phosphatidylcholine, un composant de la membrane cellulaire.

L'activité de la CK est augmentée dans les cellules malignes, ce qui explique l'accumulation plus intense de la choline radiomarquée en cas de cancer.

Il a été montré que le métabolisme de l'analogue fluorocholine (^{18}F) correspondait à celui de la choline pour ces étapes ; cependant, durant la courte période (<1 h) où les images TEP sont acquises, le principal métabolite radiomarqué est la fluorocholine (^{18}F) phosphorylée.

Après l'injection intraveineuse, la pharmacocinétique de la fluorocholine (^{18}F) dans le compartiment vasculaire comporte deux phases exponentielles rapides et une phase constante. Les deux phases exponentielles sont achevées 3 min environ après l'administration et représentent >93 % du pic de concentration radioactive. Ainsi, le traceur est en grande partie éliminé du compartiment vasculaire dans les 5 premières min suivant l'administration.

Fixation aux organes

La concentration de fluor (^{18}F) dans le foie augmente rapidement pour atteindre un plateau 10 min après injection. La concentration de fluor (^{18}F) dans les poumons reste relativement basse. La plus forte activité par gramme de tissus est observée dans les reins, suivis du foie et de la rate.

Élimination

Trente minutes après l'injection, 4-16 % de l'activité injectée restent dans le compartiment vasculaire. Moins de 9 % de l'activité injectée sont éliminés dans les urines dans les 3,5 heures suivant l'injection. L'activité moyenne dans la vessie est 1,9 % de la dose injectée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune mortalité n'a été observée au cours des études de toxicité aiguë effectuées sur une solution décrue de chlorure de fluorocholine surchargée en principe actif et en impuretés administrée par voie intraveineuse à des doses de 1,25 mL/kg et 5 mL/kg respectivement chez la souris et le rat. Il en est de même au cours d'une étude de toxicité réitérée chez le chien à la dose journalière de 0.33 mL/kg/jour pendant 28 jours.

Cette même solution n'a pas entraîné d'activité mutagène au cours d'un test in vivo du micronoyau chez le rat.

Aucune étude de toxicité chronique et de cancérogénicité n'a été réalisée, ce produit n'étant pas destiné à être administré de façon régulière ou continue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium

Eau pour préparation injectable

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

13 heures à compter de l'heure de production. La date et heure de péremption sont indiquées sur les étiquettes du conditionnement.

Après le premier prélèvement, utiliser avant l'heure de péremption.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans sa protection de plomb d'origine.

Pour les conditions de conservation du médicament après premier prélèvement, voir la rubrique 6.3.

Le stockage des médicaments radiopharmaceutiques doit être conforme aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 15 mL en verre, incolore, type I, fermé par un bouchon en caoutchouc et scellé par une capsule en aluminium.

Le flacon est placé dans un pot de plomb constituant un blindage de protection et dans une boîte métallique.

Présentation : 1 flacon multidose contient de 0,5 mL à 15 mL, soit de 112 MBq à 3375 MBq au moment de la calibration.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Mises en garde générales

La réception, l'utilisation et l'administration des radiopharmaceutiques ne peuvent être effectuées que par des personnes autorisées dans des locaux spécialement équipés et habilités. La réception, le stockage, l'utilisation, le transfert et l'élimination sont soumis à la réglementation en vigueur et/ou aux autorisations appropriées de l'organisme officiel compétent.

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.

Avant utilisation, l'emballage doit être vérifié et l'activité mesurée avec un activimètre. Si l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Un contrôle visuel de la solution doit être effectué avant l'injection et seule une solution limpide et dépourvue de particules visibles doit être utilisée.

Le flacon doit être conservé à l'intérieur de sa protection de plomb.

Le flacon ne doit jamais être ouvert. Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée aseptiquement à travers le bouchon à l'aide d'une seringue à dose unique équipée d'un blindage de protection approprié et d'une aiguille stérile à usage unique.

Les procédures d'administration doivent être effectuées de façon à minimiser le risque de contamination de ce médicament et l'irradiation des opérateurs. Un blindage adéquat est obligatoire.

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, 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

BP 32

91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX

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

France : 34009 550 137 0 9 : 15 ml en flacon (verre).

Luxembourg : 2017070223

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

Date de première autorisation : France : 09 décembre 2015

Date de première autorisation : Luxembourg : 01 juillet 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

14/04/2020

11. DOSIMETRIE

Les données mentionnées ci-dessous proviennent du 4ème addendum de la publication 53 de la CIPR (Recommandations de la Commission Internationale de Protection Radiologique) de mai 2013.

Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)					
Organe	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Glandes surrénales	0,02	0,024	0,038	0,059	0,1
Vessie	0,059	0,075	0,11	0,16	0,22
Surfaces osseuses	0,012	0,015	0,023	0,037	0,07
Cerveau	0,0087	0,011	0,018	0,03	0,056
Seins	0,009	0,011	0,018	0,028	0,054
Vésicule biliaire	0,021	0,025	0,035	0,054	0,1
Tractus gastro-intestinal					
Estomac	0,013	0,016	0,025	0,04	0,076
Intestin grêle	0,013	0,017	0,027	0,042	0,077
Côlon	0,013	0,016	0,026	0,04	0,072
(Partie supérieure du gros intestin)	0,014	0,017	0,027	0,043	0,078
(Partie inférieure du gros intestin)	0,012	0,015	0,024	0,037	0,064
Cœur	0,02	0,026	0,041	0,063	0,11
Reins	0,097	0,12	0,16	0,24	0,43
Foie	0,061	0,08	0,12	0,18	0,33
Poumons	0,017	0,022	0,035	0,056	0,11
Muscles	0,011	0,013	0,021	0,033	0,061
Œsophage	0,011	0,014	0,021	0,033	0,062
Ovaires	0,013	0,016	0,026	0,04	0,072
Pancréas	0,017	0,022	0,034	0,052	0,093
Moelle osseuse rouge	0,013	0,016	0,024	0,036	0,066
Peau	0,008	0,0098	0,016	0,025	0,049
Rate	0,036	0,05	0,077	0,12	0,22
Testicules	0,0098	0,013	0,02	0,031	0,057
Thymus	0,011	0,014	0,021	0,033	0,062
Thyroïde	0,011	0,014	0,022	0,037	0,07
Utérus	0,015	0,018	0,029	0,044	0,076
Autres organes	0,011	0,014	0,021	0,034	0,062
Dose efficace (mSv/MBq)	0,02	0,024	0,037	0,057	0,1

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité de 400 MBq (à un adulte pesant 70 kg) est d'environ 8,0 mSv. Pour cette activité de 400 MBq, les doses de radiations délivrées aux organes critiques (reins et vessie) sont respectivement de 38,8 mGy et de 23,6 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Méthode de préparation

Le conditionnement doit être vérifié avant son utilisation et l'activité de la solution doit être déterminée au moyen d'un activimètre.

Le médicament peut être dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL.

Le prélèvement du volume adéquat de solution doit être effectué dans des conditions d'asepsie. Le flacon ne doit pas être ouvert. Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée à travers le septum à l'aide d'une seringue stérile à usage unique munie d'une protection appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique ou à l'aide d'un système d'application automatisé autorisé.

La préparation des doses individuelles par patient avec un système de dispensation automatisé, doit être effectuée avec un système qualifié et autorisé.

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

Contrôle qualité

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seules les solutions limpides et exemptes de particules peuvent être utilisées.

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.