

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROSTATEP 500 MBq/mL, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution injectable contient 500 MBq de fluorocholine (¹⁸F) à la date et à l'heure de calibration.

L'activité par flacon varie de 100 MBq à 5000 MBq à la date et à l'heure de calibration.

Le radionucléide fluor-18 se désintègre en oxygène-18 stable avec une demi-vie d'environ 110 min en émettant un rayonnement positonique d'énergie maximale de 634 keV, suivi d'un rayonnement photonique d'annihilation de 511 keV.

Excipients à effet notoire : sodium (3,54 mg/mL).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide et incolore à légèrement jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Il est indiqué chez l'adulte pour une utilisation en tomographie par émission de positons (TEP).

Il 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 (¹⁸F) ont été suffisamment documentées :

- Cancer de la prostate
 - Stadification initiale dans les formes à haut risque de cancer de la prostate.
 - Recherche de récidive loco-régionale ou métastasique en cas de ré-ascension de la concentration sérique en PSA.
- Carcinome hépatocellulaire
 - Localisation des lésions de carcinome hépatocellulaire bien différencié avéré.
 - En plus de la TEP au fludésoxyglucose (FDG), caractérisation de nodule(s) hépatique(s) et/ou stadification à la recherche de lésions de carcinome hépatocellulaire avéré ou très probable, lorsque la TEP au FDG n'est pas concluante ou lorsqu'un traitement chirurgical ou une greffe est envisagé.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

L'activité recommandée chez un adulte pesant 70 kg est de 140 à 280 MBq, administrée par voie intraveineuse directe. Cette activité doit être adaptée en fonction du poids corporel du patient, du type de caméra TEP ou TEP/TDM utilisée. Le volume à injecter peut varier de façon à injecter l'activité cible au moment de l'administration intraveineuse, avec un maximum de 10 mL.

Populations spéciales

Patients âgés

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

Patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique

L'activité à administrer doit être considérée avec attention chez ces patients, une augmentation de l'exposition aux rayonnements étant possible (voir rubrique 4.4).

Aucune étude approfondie sur la marge posologique et l'ajustement n'a été réalisée avec ce médicament dans les populations normales et spécifiques. La pharmacocinétique de la fluorocholine (¹⁸F) chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été caractérisée.

Population pédiatrique

Il n'existe pas de données cliniques concernant la sécurité et l'efficacité diagnostique du produit chez les patients de moins de 18 ans : son utilisation en oncologie pédiatrique n'est donc pas recommandée.

Mode d'administration

Prostatep est destiné à l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse.

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

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

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration et pour la méthode de préparation du médicament avant administration, voir rubrique 12.

Pour la préparation des patients, voir 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. Cet examen se fait vessie pleine.

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 après une heure, après vidange de la vessie.

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.

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

Réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques potentielles

Si des réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques surviennent, l'administration de ce médicament doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être mis en place, si nécessaire.

Pour permettre une action immédiate en urgence, les médicaments et le matériel nécessaires tels qu'un tube endotrachéal et un ventilateur doivent être immédiatement disponibles.

Justification individuelle du rapport bénéfice/risque

Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements doit pouvoir être justifiée par le bénéfice attendu. Dans tous les cas, l'activité administrée doit être aussi faible que raisonnablement possible pour obtenir les informations diagnostiques requises.

Insuffisance rénale et hépatique

Chez les patients qui ont une fonction rénale réduite, le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement considéré, une augmentation de l'exposition aux rayonnements étant possible.

Préparation du patient

Prostatep doit être administré chez les patients sans restriction hydrique, à jeun depuis au moins 4 heures.

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.

Afin d'éviter une hyperfixation du traceur au niveau musculaire, il est recommandé d'éviter toute activité physique importante avant l'examen et entre l'injection et l'examen.

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 heures suivant l'injection.

Mises en garde spécifiques

Ce médicament contient 3,54 mg de sodium par mL. (En fonction du moment à laquelle l'injection est réalisée, la quantité de sodium administrée au patient peut dans certains cas atteindre 39 mg). En fonction du volume de solution administré au patient, la teneur en sodium peut être supérieure à 1 mmol (23 mg). Ceci doit être pris en considération pour les patients suivant un régime hyposodé.

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

Le volume maximum qui peut être administré à un patient ne doit pas dépasser 10 mL.

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

Traitement anti-androgénique

L'indication d'une TEP au PROSTATEP chez les patients qui reçoivent un traitement anti-androgénique doit être particulièrement étudiée et documentée par une augmentation de la concentration sérique de PSA. Tout changement récent dans le traitement doit conduire à revoir l'indication, en tenant compte de l'impact attendu sur la prise en charge du patient.

Colchicine et autres chimiothérapies anti-mitotiques

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

Facteurs stimulant l'hématopoïèse (colony stimulating factors, CSF)

L'administration de facteurs stimulant l'hématopoïèse (CSF), augmente pendant plusieurs jours la fixation du chlorure de fluorocholine au niveau de la moelle osseuse et de la rate. Il faut en tenir compte pour l'interprétation des images de TEP. Un écart d'au moins 5 jours entre le traitement par les CSF et la TEP peut réduire cette interférence.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsque l'administration d'un produit radiopharmaceutique est envisagée chez une femme en âge de procréer, il est important de déterminer si celle-ci est enceinte ou non. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute sur sa grossesse potentielle (si la femme n'a pas eu ses règles, si ses cycles sont très irréguliers, etc.), d'autres techniques n'impliquant pas de rayonnements ionisants (si elles existent) doivent être proposées à la patiente.

Grossesse

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

Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également l'irradiation du fœtus. Par conséquent, seuls les examens indispensables doivent être effectués pendant la grossesse, lorsque le bénéfice probable dépasse largement le risque pour la mère et le fœtus.

Allaitement

Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme en période d'allaitement, il convient de réfléchir à la possibilité de repousser l'administration jusqu'à la fin de l'allaitement et considérer quel est le produit radiopharmaceutique le plus approprié, en tenant compte de sa sécrétion de l'activité dans le lait maternel. Lorsque l'administration est jugée indispensable, l'allaitement doit être interrompu pendant 12 heures et le lait produit pendant cette période doit être éliminé.

Tout contact étroit avec les jeunes enfants doit être évité pendant les 12 heures suivant l'injection.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée.

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

Sans objet.

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 à des rayonnements ionisants peut éventuellement induire un cancer ou favoriser le développement des déficiences héréditaires.

La dose efficace étant de 5,6 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 280 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

Etant donné la faible quantité de fluorocholine (¹⁸F) dans chaque dose, un surdosage n'est pas censé entraîner d'effets pharmacologiques. En cas de surdosage, la dose absorbée par le patient doit être autant que possible réduite en augmentant l'élimination du radionucléide de l'organisme par des mictions et des défécations fréquentes. Il peut s'avérer utile d'estimer la dose efficace absorbée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produit radiopharmaceutique à usage diagnostic, autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostic pour la détection d'une tumeur, code ATC : V09IX07

Aux concentrations chimiques recommandées pour les examens de diagnostic, la fluorocholine (¹⁸F) paraît n'avoir aucune activité pharmacodynamique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le chlorure de fluorocholine (¹⁸F) est un analogue de la choline (précurseur de la biosynthèse des phospholipides) dans laquelle un atome d'hydrogène a été remplacé par du fluor ¹⁸F. 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.

Activité dans les organes

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 chlorure de fluorocholine (¹⁸F) correspondait à celui de la choline pour ces étapes ; cependant, durant la courte période (<1h) où les images TEP sont acquises, le principal métabolite radiomarqué est la fluorocholine (¹⁸F) phosphorylée.

Après l'injection intraveineuse, la pharmacocinétique de la fluorocholine (¹⁸F) 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.

La concentration de ^{18}F radioactif dans le foie augmente rapidement dans les 10 premières min puis plus lentement pendant les 10 minutes suivantes ; elle décroît ensuite lentement. La concentration de ^{18}F radioactif dans les poumons demeure toujours relativement basse. La plus grande activité est observée dans les reins, suivis du foie et de la rate.

Elimination

La pharmacocinétique correspond à un modèle comprenant 2 composantes exponentielles rapides plus une constante. Les 2 phases rapides, qui sont presque achevées 3 min après l'administration, représentent > 93 % du pic de concentration radioactive. Ainsi, le traceur est en grande partie éliminé du compartiment intravasculaire dans les 5 premières minutes suivant l'administration.

5.3. Données de sécurité préclinique

L'administration intraveineuse unique de chlorure de fluorocholine (^{18}F) non dilué à une dose inférieure à 5 mL/kg n'a entraîné aucun signe de toxicité chez le rat. Aucun effet mutagène n'a été observé par le test d'Ames avec la fluorocholine (^{18}F).

Aucune étude à long terme de cancérogenèse.

Aucune étude de la fonction de reproduction chez l'animal n'a été réalisée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium

Eau pour préparation injectable

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

13 heures maximum à compter de l'heure de production. Ne pas réfrigérer, ni congeler.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne demande aucune température particulière de stockage dans son conditionnement d'origine.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon multidose de 10 mL en verre incolore ou brun de type I, fermé par un bouchon élastomère (chlorobutyle) et scellé par une capsule en aluminium.

1 flacon multidose contient 0,2 à 10 mL de solution correspondant à 100 à 5000 MBq aux date et heure de calibration.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans des locaux spécialement équipés et habilités.

Leur réception, leur stockage, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis aux réglementations et aux autorisations appropriées.

La préparation d'un médicament radiopharmaceutique doit tenir compte des principes de radioprotection et de qualité pharmaceutique.

Les précautions appropriées d'asepsie doivent être respectées.

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, les expectorations, la salive, etc. Par conséquent, il faut prendre des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

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

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

CURIUM PET FRANCE S.A.

3 RUE MARUE CURIE
BIPOLE CLERMONT-LIMAGNE
63360 SAINT BEAUZIRE

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

- 34009 550 273 8 6 : 10 mL en flacon verre.

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

01 Décembre 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Juillet 2020

11. DOSIMETRIE

Selon le quatrième addendum de la publication n° 53 de la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique), les doses de radiations absorbées par les patients sont les suivantes :

Organe	Dose absorbée par unité d'activité injectée (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Glandes surrénales	0,020	0,024	0,038	0,059	0,10
Vessie	0,059	0,075	0,11	0,16	0,22
Surfaces osseuses	0,012	0,015	0,023	0,037	0,070
Cerveau	0,0087	0,011	0,018	0,030	0,056
Seins	0,0090	0,011	0,018	0,028	0,054
Vésicule biliaire	0,021	0,025	0,035	0,054	0,10
Tube digestif					
Estomac	0,013	0,016	0,025	0,040	0,076
Intestin grêle	0,013	0,017	0,027	0,042	0,077
Côlon :	0,013	0,016	0,026	0,040	0,072
- Côlon ascendant	0,014	0,017	0,027	0,043	0,078
- Côlon descendant	0,012	0,015	0,024	0,037	0,064
Cœur	0,020	0,026	0,041	0,063	0,11
Reins	0,097	0,12	0,16	0,24	0,43
Foie	0,061	0,080	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
Oesophage	0,011	0,014	0,021	0,033	0,062
Ovaires	0,013	0,016	0,026	0,040	0,072
Pancréas	0,017	0,022	0,034	0,052	0,093
Moelle osseuse	0,013	0,016	0,024	0,036	0,066
Peau	0,0080	0,0098	0,016	0,025	0,049
Rate	0,036	0,050	0,077	0,012	0,22
Testicules	0,0098	0,013	0,020	0,031	0,057
Thymus	0,011	0,014	0,021	0,033	0,062
Thyroïde	0,011	0,014	0,022	0,037	0,070
Utérus	0,015	0,018	0,029	0,044	0,076
Autres organes	0,012	0,014	0,021	0,034	0,062
Dose efficace (mSv/MBq)	0,020	0,024	0,037	0,057	0,10

Pour Prostatep, la dose efficace résultant de l'administration d'une activité maximale recommandée de 280 MBq (4 MBq/kg pour un adulte de 70 kg) est d'environ 5,6 mSv.

Pour cette activité de 280 MBq, les doses de rayonnements typiquement délivrées aux organes critiques que sont les reins, le foie, la vessie et la rate sont respectivement de 27 mGy, 17 mGy et 15 mGy et 10 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Méthode de préparation

Le conditionnement doit être vérifié avant son utilisation et l'activité déterminée grâce à un activimètre.

Le prélèvement doit être effectué dans les conditions d'asepsie. Le flacon ne doit pas être ouvert avant désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée à travers le bouchon à l'aide d'une seringue monodose stérile à usage unique munie d'une protection appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique ou à l'aide d'un système automatisé 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.

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

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.