

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fluorodopa (^{18}F) CIS bio international 90 MBq/mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL contient 90 MBq de fluorodopa (^{18}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}F) décroît en oxygène (^{18}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 :

Un mL de Fluorodopa (^{18}F) CIS bio international 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}F) est destinée à la tomographie par émission de positons (TEP).

Neurologie

La TEP avec fluorodopa (^{18}F) est indiquée pour détecter une perte fonctionnelle des terminaisons 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 avec fluorodopa (^{18}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 avec fluorodopa (^{18}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

La Fluorodopa (^{18}F) CIS bio international est indiquée :

- 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 d'escalade et d'ajustement de dose n'a été réalisée avec ce produit dans les populations normales et spécifiques. La pharmacocinétique de la fluorodopa (^{18}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}F) doit être mesurée avec un activimètre juste avant l'injection.

L'injection de la fluorodopa (^{18}F) 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 rayons 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, la Fluorodopa (^{18}F) CIS bio international n'est pas indiquée 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}F) sont limitées. Il est recommandé de respecter un intervalle de 5 jours entre 2 injections.

Préparation du patient

La Fluorodopa (^{18}F) CIS bio international doit être administrée chez le patient à jeun depuis au moins 4 heures, sans limitation hydrique.

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}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 des sondes 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 essentiellement «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 transférase catéchol-O-méthyl transférase (COMT) comme l'entacapone ou la nitecapone: l'administration de carbidopa avant l'injection de fluorodopa peut augmenter la biodisponibilité de la fluorodopa pour le cerveau en inhibant la décarboxylase périphérique et en réduisant le métabolisme périphérique de la fluorodopa avec formation de 3-O-méthyl-6- fluoro (¹⁸F)-L-DOPA. La biodisponibilité de la fluorodopa dans le cerveau peut être augmentée par pré-traitement avec soit des inhibiteurs de l'enzyme décarboxylase, tel 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 (¹⁸F) dans le pancréas n'était plus détectable après l'administration de carbidopa.

Glucagon: le glucagon affecte la fixation de fluorodopa (¹⁸F) 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 (¹⁸F) dans le cerveau.

Résérpine : la résérpine peut vider le contenu des vésicules intraneurales et ainsi empêcher la rétention de fluorodopa (¹⁸F) dans le cerveau.

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

4.6 Fécondité, 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

La Fluorodopa (^{18}F) CIS bio international est contre-indiquée 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}F) est excrétée dans le lait.

Lorsque l'administration 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

La Fluorodopa (^{18}F) CIS bio international n'a aucun effet ou qu'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 observés.

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 développer des 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles	Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou
---	---

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

En cas de surdosage de fluorodopa (^{18}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 injectée.

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 (^{18}F) paraît n'avoir aucune activité pharmacodynamique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

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

Fixation aux organes

La fluorodopa (^{18}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 (^{18}F) est éliminée par le rein, 50 % sont éliminés après 0,7 heures et 50 % après 12 heures.

Demi-vie

La fluorodopa (^{18}F) est éliminée selon une cinétique bi-exponentielle avec une demi-vie d'élimination biologique de 12 heures (67-94 %) et une demi-vie d'élimination physique 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 la Fluorodopa (^{18}F) CIS bio international, n'a induit aucune mortalité chez le rat. Cette même préparation n'a pas présenté 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 chaque flacon.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans son conditionnement en plomb d'origine.

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 un opercule 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

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 MARCHE

CIS bio international

RN 306-Saclay

B.P.32

F-91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX

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

BE392761

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

Date de première autorisation : 05/2011

Date de dernier renouvellement : 11 mars 2015

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 10/12/2020

11. DOSIMETRIE

Les données dans le tableau ci-dessous sont issues de l'ICRP n °106 et sont calculées selon les hypothèses suivantes: 100% de l'activité du fluor (^{18}F) est distribuée de façon homogène dans l'organisme et éliminé 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
Dose efficace par activité injectée (mSv/MBq)	0,0250	0,0320	0,0490	0,0700	0,1000

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité de 280 MBq (pour un individu de 70 kg) de fluorodopa (^{18}F) est d'environ 7 mSv.

Pour cette activité injectée, les doses de radiations 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 sur le plan local.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluorodopa (^{18}F) CIS bio international 90 MBq/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 90 MBq fluorodopa (^{18}F) op het tijdstip van kalibratie.

De totale activiteit per injectieflacon varieert van 90 MBq tot 900 MBq op de datum en het tijdstip van kalibratie.

Fluor (^{18}F) vervalt tot stabiel zuurstof (^{18}O) met een halfwaardetijd van 110 minuten door het uitzenden van positronstraling met een maximale energie van 634 keV, gevolgd door fotonannihilatie-emissie van 511 keV.

Hulpstof met bekend effect:

Één ml Fluorodopa (^{18}F) CIS bio international bevat 2,6 mg natrium.

Voor devolledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere en kleurloze oplossing, met een pH tussen 4,0 en 5,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Fluorodopa (^{18}F) is geïndiceerd voor toepassing bij positronemissietomografie (PET).

Neurologie

PET met fluorodopa (^{18}F) is geïndiceerd voor het aantonen van een verlies van functionele dopaminerge zenuwuiteinden in het striatum bij patiënten met klinisch onduidelijke parkinsonistische syndromen. Het kan worden gebruikt om essentiële tremor te onderscheiden van parkinsonistische syndromen die gerelateerd zijn aan degeneratieve aandoeningen van het nigrostriatale systeem (ziekte van Parkinson (PD), multipele systeematrofie en progressieve supranucleaire paralyse).

PET met fluorodopa (^{18}F) op zichzelf kan geen onderscheid maken tussen verschillende parkinsonistische syndromen die gerelateerd zijn aan degeneratieve aandoeningen van het nigrostriatale systeem. Het kan ook geen onderscheid maken tussen PD met en zonder tremor.

Oncologie

Uit studies naar beeldvormend onderzoek blijkt dat PET met fluorodopa (^{18}F) een functionele benadering mogelijk maakt van pathologieën, organen of weefsels waarbij wordt gezocht naar een toename van intracellulair transport en van decarboxylatie van het aminozuur dihydroxyfenylalanine. Met name de volgende indicaties zijn gedocumenteerd:

Diagnose.

- Diagnose en lokalisatie van een insulinoom in geval van hyperinsulinisme bij zuigelingen en kinderen
- Diagnose en lokalisatie van glomustumoren bij patiënten met een mutatie van het gen voor succinaatdehydrogenase subunit D
- Lokalisatie van feochromocytomen en paragangliomen.

Stadiëring

- Feochromocytomen en paragangliomen
- Goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren van het maag-darmkanaal.

Opsporing in geval van redelijk vermoeden van recidiverende of residuale ziekte

- Primaire hersentumoren beperkt tot hooggradige gliomen (graad III en IV)
- Feochromocytomen en paragangliomen
- Medullair schildkliercarcinoom met verhoogde calcitoninespiegel in serum
- Goed gedifferentieerde carcinoïde tumoren van het maag-darmkanaal
- Andere endocriene tumoren van het maag-darmkanaal wanneer een somatostatinerceptorschintigrafie negatief is.

Fluorodopa (¹⁸F) CIS bio international is geïndiceerd:

- bij volwassenen voor neurologie en oncologie,
- bij pasgeborenen tot adolescenten voor oncologie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

In de oncologie kan de doorgaans voor een volwassene geadviseerde activiteit variëren van 2 tot 4 MBq/kg lichaamsgewicht, afhankelijk van PET-apparatuur en de toegepaste acquisitiemodus.

Voor neurologische indicaties kan de doorgaans voor een volwassene aangeraden activiteit variëren van 1 tot 2 MBq/kg lichaamsgewicht, afhankelijk van PET-apparatuur en de toegepaste acquisitiemodus.

Voor herhaald gebruik, zie rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van dit product bij patiënten jonger dan ¹⁸ jaar, behalve bij het opsporen van insulinoom bij zuigelingen of zeer jonge kinderen. De toepassing bij pediatrische patiënten (kinderen en adolescenten) voor oncologische indicaties dient zorgvuldig te worden overwogen op basis van klinische noodzaak en beoordeling van de risico-batenverhouding in deze patiëntengroep. De aan kinderen en adolescenten toe te dienen activiteit kan variëren van 2 tot 4 MBq/kg lichaamsgewicht, afhankelijk van PET-apparatuur en de toegepaste acquisitiemodus.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Er zijn in normale en speciale patiëntengroepen geen uitgebreide onderzoeken uitgevoerd naar dosisbereik en dosisaanpassing bij dit middel. De farmacokinetiek van fluorodopa (¹⁸F) bij patiënten met een nierfunctiestoornis is niet beschreven.

Wijze van toediening

Voor de voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

De activiteit van fluorodopa (¹⁸F) moet vlak voor de injectie met een dosimeter worden gemeten.

De injectie met fluorodopa (^{18}F) moet intraveneus worden toegediend, om irradiatie als gevolg van lokale extravasatie en beeldvormingsartefacten te voorkomen.
Het product dient **langzaam** te worden toegediend door directe intraveneuze injectie **over een periode van ongeveer één minuut**.

Beeldacquisitie

Neurologie

Acquisitie van:

- ‘dynamische’ PET-beelden van de hersenen vanaf de injectie gedurende 90 tot 120 min. of
- acquisitie van enkelvoudige ‘statische’ PET-beelden te beginnen 90 min. na injectie.

Oncologie

- Haarden in het hepatische, pancreatische en cervicale gebied: vroege ‘statische’ beelden vanaf 5 min. na injectie of ‘dynamische’ acquisitie te beginnen onmiddellijk na injectie gedurende ongeveer 10 minuten.
- Hersentumoren: ‘statische’ acquisitie tussen 10 en 30 min. na injectie.
- Het hele lichaam: beelden doorgaans verkregen 60 min. na injectie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Zwangerschap.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Individuele verantwoording van baten en risico's

Voor elke patiënt moet de stralingsblootstelling te verantwoorden zijn door het waarschijnlijke voordeel. De toegediende activiteit moet in elk geval zo laag mogelijk zijn voor het verkrijgen van de gewenste diagnostische informatie.

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is zorgvuldige overweging van de indicatie geboden aangezien een verhoogde stralingsblootstelling bij deze patiënten mogelijk is.

Bij patiënten met een mutatie van het gen voor succinaatdehydrogenase subunit B is Fluorodopa (^{18}F) CIS bio international niet geïndiceerd voor diagnose en lokalisatie van glomustumoren.

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten, zie rubriek 4.2 of 5.1, indien van toepassing.

Zorgvuldige overweging van de indicatie is noodzakelijk aangezien de effectieve dosis per MBq hoger is dan bij volwassenen: (zie rubriek 11 “Dosimetrie”).

Herhaald gebruik

Gegevens over herhaald gebruik van fluorodopa (^{18}F) zijn beperkt. Aanbevolen wordt Fluorodopa (^{18}F) CIS bio international niet te injecteren binnen 5 dagen na de eerste toediening.

Vorbereiding van de patiënt

Vóór de toediening van Fluorodopa (^{18}F) CIS bio international mogen patiënten ten minste 4 uur niet eten, waarbij onbeperkte hoeveelheden water moeten worden gedronken.

Om beeldmateriaal van een optimale kwaliteit te verkrijgen en de stralingsblootstelling van de blaas te verminderen, moeten patiënten worden gestimuleerd voldoende te drinken en vóór en na het PET-onderzoek de blaas te ledigen.

Voor de neurologische indicaties wordt aanbevolen een eventuele behandeling tegen de ziekte van Parkinson ten minste 12 uur voor het onderzoek te staken.

Voor de oncologische indicaties wordt aanbevolen een eventuele behandeling met glucagon ten minste 12 uur voor het onderzoek te staken.

Voor neurologische indicaties is de toediening van 200 mg entacapon één uur voorafgaand aan de injectie van fluorodopa (^{18}F) een gangbare praktijk.

Algemene waarschuwingen

Geadviseerd wordt nauw lichamelijk contact tussen de patiënt en jonge kinderen gedurende de eerste 12 uur na de injectie te vermijden.

Radiofarmaca dienen uitsluitend in ontvangst te worden genomen, gebruikt en toegediend door bevoegde personen in daartoe aangewezen klinische settings. Ontvangst, bewaring, gebruik, overbrenging en verwijdering zijn onderworpen aan de voorschriften en/of van toepassing zijnde vergunningen van de plaatselijke, daartoe bevoegde officiële instantie.

Radiofarmaca dienen door de gebruiker zodanig te worden bereid dat wordt voldaan aan zowel de eisen ten aanzien van stralingsveiligheid als aan farmaceutische kwaliteitseisen. Er dienen de juiste aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Specifieke waarschuwingen

Als zich overgevoeligheds- of anafylactische reacties voordoen, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestaakt en indien nodig intraveneuze behandeling worden ingesteld. Om in noodsituaties onmiddellijk te kunnen optreden, moeten de noodzakelijke geneesmiddelen en medische apparatuur als endotracheale tube en een beademingsapparaat onmiddellijk voorhanden zijn.

Waarschuwingen met betrekking tot de hulpstoffen:

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voorzorgsmaatregelen met betrekking tot omgevingsgevaar staan vermeld in rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Carbidopa, remmers van het enzym catechol-O-methyltransferase (COMT) zoals entacapon of nitecapon: toediening voor een fluorodopa (^{18}F) injectie kan de biologische beschikbaarheid van fluorodopa (^{18}F) in de hersenen verhogen door inhibitie van perifeer decarboxylase en reductie van het perifere metabolisme van fluorodopa (^{18}F) met vorming van 3-O-methyl-6-fluoro (^{18}F)-LDOPA. De biologische beschikbaarheid van fluorodopa in de hersenen kan worden verhoogd door voorbehandeling met remmers van het enzym aromatisch-aminozuurdecarboxylase (AAAD) als carbidopa, die perifere omzetting van fluorodopa in fluorodopamine blokkeren of met remmers van het enzym catechol-O-methyltransferase (COMT) als entacapon en nitecapon, die de perifere afbraak van fluorodopa tot 3-O-methyl-6-fluorodopa verminderen.

Carbidopa: een geval van aangeboren hyperinsulinisme is gemeld waarbij na toediening van carbidopa de opname van fluorodopa in de pancreas niet langer detecteerbaar was.

Glucagon: glucagon beïnvloedt de opname van fluorodopa (^{18}F) in de pancreas door een wisselwerking met de pancreatische bètacelfunctie.

Haloperidol: een toename van intracerebraal dopamine veroorzaakt door haloperidol kan het ophopen van fluorodopa (^{18}F) in de hersenen versterken.

Reserpine: reserpine kan ervoor zorgen dat de intraneuronale blaasjes hun inhoud afgeven en zo de retentie van fluorodopa (^{18}F) in de hersenen voorkomen.

MAO inhibitoren (Monoamine oxidase): simultaan gebruik van MAO inhibitoren kan tot ophopen van fluorodopa (^{18}F) in de hersenen leiden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Wanneer de toediening van radiofarmaca aan een vruchtbare vrouw wordt overwogen, is het belangrijk te bepalen of zij al dan niet zwanger is. Van elke vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. In geval van twijfel over een potentiële zwangerschap (als er een menstruatie is overgeslagen, als de menstruatie zeer onregelmatig is, enz.), dienen alternatieve technieken aan de patiënt worden aangeboden waarbij geen gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling (indien voorhanden).

Zwangerschap

Fluorodopa (^{18}F) CIS bio international is gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3).

De beschikbare gegevens zijn onvoldoende om de effecten van het product tijdens de zwangerschap te bespreken. Er zijn geen reproductieonderzoeken met dieren uitgevoerd.

Borstvoeding

Fluorodopa (^{18}F) wordt in moedermelk uitgescheiden.

Vóór toediening van radiofarmaca aan een vrouw die borstvoeding geeft, moet de mogelijkheid worden overwogen om de toediening van radionucliden uit te stellen tot zij is gestopt met de borstvoeding en moet er worden nagedacht over wat de beste keus van radiofarmaca is met het oog op de afgifte van activiteit in moedermelk. Indien de toediening noodzakelijk wordt geacht, moet de borstvoeding gedurende 12 uur worden onderbroken en de afgekolfde melk worden weggegooid.

Nauw contact met zuigelingen dient tijdens de eerste 12 uur na de injectie te worden beperkt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fluorodopa (^{18}F) CIS bio international heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De gerapporteerde bijwerkingen worden hieronder opgesomd volgens de Systeem Orgaan Classificatie en met een onbekende frequentie (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) :

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Bijwerkingen (Preferred Term)	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	Branderig gevoel	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de aanbreningsplaats, pijn, warmte op de toedieningsplaats	Niet bekend

Gemeld werd dat pijn op de plaats van de injectie binnen enkele minuten, zonder behandeling was verdwenen.

In de literatuur is melding gemaakt van een geval van carcinoïdcrisis gerelateerd aan een te snel toegediende injectie.

Blootstelling aan ioniserende straling is in verband gebracht met het ontstaan van kanker en met de kans op het ontstaan van erfelijke afwijkingen. Aangezien de effectieve dosis 7 mSv bedraagt bij toediening van de maximaal aanbevolen activiteit van 280 MBq (voor een persoon van 70 kg), is het optreden van deze ongewenste voorvallen niet waarschijnlijk.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het :

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/40 B-1060 Brussel	Postbus 97 B-1000 Brussel Madou
--	---------------------------------------

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In het geval van een overdosering van straling met fluorodopa (^{18}F) dient de door de patiënt geabsorbeerde dosis waar mogelijk gereduceerd te worden door versterking van de eliminatie van de radionuclide uit het lichaam door geforceerde diurese en frequente blaaslediging. Het kan zinvol zijn te schatten hoe hoog de toegediende effectieve dosis was.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige radiofarmaceutica voor diagnostisch gebruik, ATC-code: V09IX05

Bij de chemische concentraties en activiteiten die worden aanbevolen voor diagnostische onderzoeken, lijkt fluorodopa (^{18}F) geen farmacodynamische activiteit te hebben.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Onderzoeken bij gezonde proefpersonen na toediening van fluorodopa (^{18}F) lieten een gelijkmatige distributie van de activiteit in alle lichaamsweefsels zien.

Opname in organen

Fluorodopa (^{18}F) is een analogon van een aromatisch aminozuur die zich snel ophoopt in doelweefsels, met name in het striatum van de menselijke hersenen, en die wordt omgezet in dopamine, een neurotransmitter uit de familie der catecholaminen.

Eliminatie

Fluorodopa (^{18}F) wordt geëlimineerd door de nier, 50% is verwijderd na 0,7 uur en 50% na 12 uur.

Halfwaardetijd

De eliminatie van fluorodopa (^{18}F) wordt gekarakteriseerd door een bi-exponentiële kinetiek met een biologische halfwaardetijd van 12 uur (67–94%) en een fysische halfwaardetijd van 1,7 tot 3,9 uur (6–33%). Deze twee halfwaardetijden lijken afhankelijk van leeftijd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxicologische onderzoeken met ratten werden geen sterfgevallen waargenomen met een enkelvoudige intraveneuze injectie van 5 ml/kg van een preparaat van inactief fluorodopa met meer dan 100 maal de hoeveelheid werkzame stof en onzuiverheden in Fluorodopa (^{18}F) CIS bio international. Hetzelfde preparaat vertoonde geen mutagene activiteit in de Ames-test.

Herhaalde toxiciteitsonderzoeken, langlopende carcinogeniciteitsonderzoeken en onderzoeken naar reproductieve functie zijn niet uitgevoerd.

Dit middel is niet bedoeld voor regelmatige of continue toediening.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Azijnzuur
Natriumacetaat.
Ascorbinezuur
Dinatriumedetaat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit middel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

12 uur na vervaardiging.

Nadat de eerste dosis is opgezogen, de flacon bewaren in een koelkast (2-8 °C).

De vervaldatum en -tijd staan vermeld op de oorspronkelijke verpakking en op het etiket van de injectieflacon.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke loodafscherming.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3

De opslag van radiofarmaca dient in overeenstemming te zijn met de nationale voorschriften voor radioactieve materialen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

15 ml kleurloze glazen multidosis injectieflacon type I, afgesloten met een met teflon beklede rubber stop en verzegeld met een aluminium dop.

Verpakking: één multidosis injectieflacon met 1 tot 10 ml oplossing, overeenkomend met 90 tot 900 MBq op het tijdstip van kalibratie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

De toediening van radiofarmaca levert gevaar op voor anderen door externe straling of besmetting door morsen van urine, braaksel, enz. Voorzorgsmaatregelen ter bescherming tegen straling dienen daarom genomen te worden in overeenstemming met de nationale voorschriften.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CIS bio international
RN 306-Saclay
B.P. 32
F-91192 Gif-sur-Yvette Cedex

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE392761

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05/2011

Datum van laatste verlenging: 11/03/2015

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/12/2020

11. DOSIMETRIE

De hieronder vermelde gegevens zijn van ICRP nr. 106 en zijn berekend aan de hand van de volgende aannamen:

100% van de activiteit van fluor-¹⁸ wordt homogeen in het lichaam gedistribueerd en geëlimineerd via de nieren met een biologische halfwaardetijd van 1 uur (50%) en 12 uur (50%), onafhankelijk van leeftijd.

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq)				
	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	0,0099	0,0130	0,0190	0,0310	0,0550
Blaas	0,3000	0,3800	0,5700	0,7800	1,0000
Botoppervlakken	0,0096	0,0120	0,0180	0,0280	0,0510
Hersenen	0,0071	0,0088	0,0150	0,0240	0,0440
Borsten	0,0067	0,0085	0,0130	0,0210	0,0390
Galblaas	0,0100	0,0130	0,0200	0,0290	0,0500
Maag-darmkanaal					
Maag	0,0095	0,0120	0,0180	0,0280	0,0500
Dunne darm	0,0130	0,0170	0,0260	0,0390	0,0650
Colon	0,0150	0,0180	0,0270	0,0410	0,0630
(Bovenste deel dikke darm)	0,0120	0,0150	0,0230	0,0360	0,0590
(Onderste deel dikke darm)	0,0180	0,0220	0,0330	0,0470	0,0690
Hart	0,0089	0,0110	0,0180	0,0280	0,0500
Nieren	0,0310	0,0370	0,0520	0,0780	0,1400
Lever	0,0091	0,0120	0,0180	0,0290	0,0520
Longen	0,0079	0,0100	0,0160	0,0250	0,0460
Spieren	0,0099	0,0120	0,0190	0,0300	0,0510
Slokdarm	0,0082	0,0100	0,0160	0,0250	0,0470
Ovaria	0,0170	0,0220	0,0330	0,0470	0,0740
Pancreas	0,0100	0,0130	0,0200	0,0310	0,0560
Rood beenmerg	0,0098	0,0120	0,0190	0,0270	0,0470
Huid	0,0070	0,0085	0,0140	0,0220	0,0400
Milt	0,0095	0,0120	0,0180	0,0290	0,0530
Testes	0,0130	0,0180	0,0300	0,0450	0,0700
Thymus	0,0082	0,0100	0,0160	0,0250	0,0470
Schildklier	0,0081	0,0100	0,0170	0,0270	0,0500
Uterus	0,0280	0,0330	0,0530	0,0750	0,1100
Overige organen	0,0100	0,0130	0,0190	0,0300	0,0520
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,0250	0,0320	0,0490	0,0700	0,1000

De effectieve dosis door toediening van een activiteit van 280 MBq bij een volwassene van 70 kg bedraagt ongeveer 7 mSv. Bij een toegediende activiteit van 280 MBq is de typische stralingsdosis aan de doelorganen: bijnieren 2,8 mGy, hersenen 2,0 mGy, pancreas 2,8 mGy en schildklier 2,3 mGy, en de typische stralingsdoses aan de cruciale organen zijn: blaas 84 mGy, uterus 7,8 mGy, nieren 8,7 mGy.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Zoals bij elk farmaceutisch product, mag dit middel niet worden gebruikt als op enig moment tijdens de bereiding ervan de integriteit van deze injectieflacon is aangetast.

De verpakking dient voor gebruik te worden gecontroleerd en de activiteit te worden gemeten met een activiteitsmeter.

De oplossing moet voor gebruik visueel worden gecontroleerd en alleen een heldere oplossing zonder vaste deeltjes mag worden gebruikt.

De injectieflacon moet in de loodafscherming worden bewaard en mag niet worden geopend. Desinfecteer de stop alvorens u via de stop de oplossing optrekt met een steriele injectiespuit voor eenmalig gebruik die is voorzien van de juiste bescherming en een steriele wegwerpnaald.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.