

ANNEXE I

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}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 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}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

Dopacis 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 DOPACIS n'est pas indiquée dans le diagnostic et la localisation des tumeurs glomiques.

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

DOPACIS 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

DOPACIS 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

DOPACIS 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 :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 DOPACIS, 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.

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 1, 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

0904/11080017

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

Date de première autorisation : 18/08/2011
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.