

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 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.

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

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.

Instructions concernant les possibilités de dilution du médicament avant administration : voir 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 antimétabolites (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 qu'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 :

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 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 décrie 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'études 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 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 vomissures, 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
FRANCE

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

BE504933

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

Date de première autorisation : 22 janvier 2016

Date de renouvellement : 09 mars 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

date d'approbation du texte : 09 mars 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.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluorocholine (^{18}F) CIS bio international 225 MBq/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml bevat 225 MBq fluorocholine (^{18}F) chloride, ook bekend als fluoromethylcholine (^{18}F) chloride, op de datum en het tijdstip van kalibratie.

De activiteit per injectieflacon varieert van 112 MBq tot 3375 MBq op de datum en het tijdstip van kalibratie.

Fluorine-18 vervalst tot stabiele zuurstof-18 met een halfwaardetijd van 110 minuten onder emissie van positronstraling met een maximale energie van 633 keV, gevolgd door fotonannihilatie-emissie van 511 keV.

Hulpstof met bekend effect:

Eén ml bevat 3,54 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing met een pH tussen 4,5 en 7,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Fluorocholine (^{18}F) chloride is geïndiceerd voor gebruik bij positronemissietomografie (PET) bij volwassen mannen.

Fluorocholine (^{18}F) CIS bio international wordt gebruikt voor beeldvorming bij patiënten die oncologische diagnostische procedures ondergaan, die de functies of aandoeningen beschrijven waarbij een verstrekte choline-instroom in specifieke organen of weefsels het diagnostische doelwit is. Met name de volgende indicaties voor PET met Fluorocholine (^{18}F) chloride zijn gedocumenteerd:

- initiële stadiëring van prostaatkanker bij patiënten met hoog risico, een categorie die is gedefinieerd volgens professionele richtlijnen.
- lokalisatie van lokaal, regionaal of gemetastaseerd recidief in geval van stijgende serumconcentratie van prostaatspecifiek antigeen (PSA).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor gebruik in ruimten die zijn aangewezen voor nucleaire geneeskunde, en mag uitsluitend worden gehanteerd door hiertoe bevoegd personeel.

Dosering

Volwassenen en ouderen

De aanbevolen activiteit voor een volwassene van 70 kg is 100 tot 400 MBq, afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt, het type camera dat wordt gebruikt en de acquisitiemethode. De maximale hoeveelheid oplossing die wordt toegediend mag niet groter zijn dan 10 ml.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevant gebruik van Fluorocholine (^{18}F) CIS bio international bij pediatrische patiënten.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen formele onderzoeken naar dosisaanpassing verricht bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Het farmacokinetisch profiel van fluorocholine (^{18}F) chloride is niet vastgesteld bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Wijze van toediening

Injectieflacon voor meerdere doses, klaar voor gebruik voor directe intraveneuze injectie.

Voorzorgen die voorafgaand aan het hanteren of toedienen van het geneesmiddel moeten worden getroffen

De activiteit van fluorocholine (^{18}F) chloride moet worden gemeten met een activimeter direct voorafgaand aan de injectie.

De injectie moet strikt intraveneus zijn, om stralingsblootstelling als gevolg van lokale extravasatie, alsook beeldvormingsartefacten te voorkomen.

Voor instructies met betrekking tot de verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 12.

Voor de voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

Beeldacquisitie

Voor prostaatkanker wordt aanbevolen om een dynamische PET-acquisitie uit te voeren over de pelvis inclusief het prostaatbed gedurende 8 minuten, te beginnen 1 minuut na de injectie, of, indien dit niet mogelijk is, één statische acquisitie van 2 minuten, te beginnen 1 minuut na de injectie.

Voor alle andere lokalisaties wordt gewoonlijk aanbevolen om een statische PET-acquisitie van het hele lichaam uit te voeren, te beginnen 10 tot 20 minuten na de injectie.

Als er twijfel bestaat over mogelijke laesies met een trage opname (bijv. negatieve statische beelden terwijl de PSA-waarden in het serum verhoogd zijn), kan een tweede statische acquisitie worden uitgevoerd, te beginnen 60 minuten na de injectie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Individuele rechtvaardiging van de afweging van voordelen en risico's

Voor elke patiënt geldt dat de stralingsblootstelling gerechtvaardigd moet zijn door het waarschijnlijke voordeel. De toegediende activiteit moet in elk geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is voor het verkrijgen van de gewenste diagnostische informatie.

Nierfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

Voor informatie over het gebruik bij pediatrische patiënten, zie rubriek 4.2.

Vorbereiding van de patiënt

Fluorocholine (^{18}F) CIS bio international moet worden gegeven aan patiënten die minimaal 4 uur hebben gevast zonder beperking wat betreft vocht.

Patiënten moeten worden gestimuleerd om voldoende te drinken en de blaas te ledigen, met name tussen dynamische acquisitie en statische acquisitie van het hele lichaam, en vaak na het onderzoek om de blootstelling aan straling te verminderen.

Interpretatie van de beelden

Benigne of maligne aandoeningen anders dan prostaatkanker kunnen een significante opname van fluorocholine (^{18}F) veroorzaken en daarom tot fout-positieve resultaten leiden, wanneer het zoeken naar prostaatkanker het doel is van de fluorocholine (^{18}F) PET. Aanvullende diagnostische technieken voor de vaststelling van de causatieve pathologische verandering kunnen noodzakelijk zijn als aanvulling op de informatie die is verkregen door PET met fluorocholine (^{18}F).

Na de procedure

Nauw contact met jonge kinderen en zwangere vrouwen moet worden vermeden gedurende de eerste 12 uur na de injectie.

Specifieke waarschuwingen

De detectie van bot-, lymfeklier- of longmetastases van prostaatkanker door fluorocholine (^{18}F) PET/CT is vaak gemeld. Er zijn echter minder aanwijzingen gevonden, in geval van prostaatkanker, wat betreft de significantie en de aard van foci van fluorocholine (^{18}F)-opname in andere organen.

In geval van stijgende PSA-waarden in het serum na een initiële radicale behandeling, is het detectiepercentage van terugkerende locaties van prostaatkanker met fluorocholine (^{18}F) in het algemeen positief gerelateerd aan de PSA-waarde van de patiënt; het onderzoek wordt gewoonlijk uitgevoerd wanneer de PSA-waarde groter dan of gelijk aan 0,2 ng/mL is, of de verdubbelingstijd minder dan 6 maanden is.

Dit geneesmiddel bevat 3,54 mg/ml natrium. Afhankelijk van de hoeveelheid oplossing die wordt toegediend, kan het natriumgehalte dat aan de patiënt wordt gegeven in sommige gevallen groter zijn dan 1 mmol (23 mg). Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een natriumarm dieet.

Voor voorzorgsmaatregelen met betrekking tot de risico's voor het milieu, zie rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De indicatie van PET met Fluorocholine (^{18}F) CIS bio international moet met name worden gedocumenteerd bij patiënten die antiandrogentherapie krijgen. Bij elke recente wijziging in de therapie moet de indicatie van PET met fluorocholine (^{18}F) CIS bio international worden herzien.

Antimitotica (vincristine, docetaxel, paclitaxel) en colchicine kunnen de opname door de prostaatkankercellen verminderen en kunnen tot fout-negatieve resultaten leiden.

Koloniestimulerende factoren (G-CSF of erytropoëetine) kunnen de opname in het beenmerg van Fluorocholine (^{18}F) CIS bio international vergroten. Dit zou de detectie van metastatische osteomedullaire foci kunnen beïnvloeden.

Gelijktijdige inname van choline in voedsel kan de kwaliteit van beelden beïnvloeden. Daarom moeten patiënten minimaal 4 uur hebben gevast voorafgaand aan de toediening van fluorocholine (^{18}F) chloride.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

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

Fluorocholine (^{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

Er zijn tot op heden geen bijwerkingen waargenomen.

Omdat de toegediende hoeveelheid van de stof zeer gering is, wordt het voornaamste risico veroorzaakt door de straling.

Blootstelling aan ioniserende straling wordt in verband gebracht met het ontstaan van kanker en mogelijk ook van erfelijke afwijkingen. Aangezien de effectieve dosis 8,0 mSv is wanneer de maximale aanbevolen activiteit van 400 MBq wordt toegediend bij een patiënt van 70 kg, is de kans dat deze bijwerkingen optreden naar verwachting gering.

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:

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 geval van toediening van een overdosis straling van fluorocholine (^{18}F) chloride, moet de door de patiënt geabsorbeerde dosis zo laag mogelijk worden gehouden, door het verhogen van de eliminatie van de radionucliden uit het lichaam door middel van geforceerde diurese en het frequent ledigen van de blaas. Het kan nuttig zijn om de toegepaste effectieve dosis te schatten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Diagnostische radiofarmaca, andere diagnostische radiofarmaca voor tumordetectie, ATC-code: V09IX 07

Farmacodynamische effecten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Fluorocholine (^{18}F) chloride is een analoog van choline (precursor in de biosynthese van fosfolipiden), waarin een waterstofatoom is vervangen door fluorine (^{18}F). Choline wordt getransporteerd via het celmembraan met behulp van een transportsysteem en wordt gefosforyleerd door cholinekinase (CK). De volgende stappen zijn de omzetting van de fosforylcholine in cytidinedifosfaatcholine [(CDP)-choline] en incorporatie in fosfatidylcholine, een component van het celmembraan.

De CK-activiteit is verhoogd in maligne cellen, wat de intense accumulatie van radioactief gelabelde choline bij kanker verklaart.

Aangetoond werd dat het metabolisme van de analoge fluorocholine (^{18}F) overeenkomt met dat van choline voor deze stappen, maar dat op de korte termijn (<1uur), wanneer PET-beelden worden verkregen, de voornaamste radioactief gelabelde metabool de gefosforyleerde fluorocholine (^{18}F) is.

Na intraveneuze injectie past het farmacokinetisch profiel van fluorocholine (^{18}F) bij een model dat twee snelle exponentiële componenten heeft plus een constante. De 2 snelle fasen, die vrijwel compleet zijn na 3 minuten toediening, vertegenwoordigen > 93% van de piekconcentratie van radioactiviteit. Zo wordt de tracer grotendeels geklaard uit het intravasculaire compartiment in de eerste 5 minuten na toediening.

Orgaanopname

De concentratie van radioactieve fluorine (^{18}F) in de lever neemt in de eerste 10 minuten snel toe en neemt vervolgens langzaam toe. De concentratie van radioactieve fluorine (^{18}F) in de longen blijft altijd relatief laag. De hoogste activiteit wordt waargenomen in de nieren, gevolgd door de lever en de milt.

Eliminatie

Dertig minuten na de injectie blijft 4-16% van de geïnjecteerde activiteit in het intravasculaire compartiment. Minder dan 9% van de geïnjecteerde activiteit wordt uitgescheiden met de urine gedurende de eerste 3,5 uur na de injectie. De gemiddelde activiteit in de blaas is 1,9% van de geïnjecteerde dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies naar acute toxiciteit zijn geen gevallen van overlijden waargenomen na een enkele intraveneuze injectie van vervallen fluorocholine (^{18}F) chloride oplossing overladen met werkzame stof en onzuiverheden in doses van 1,25 ml/kg en 5 ml/kg bij respectievelijk muizen en ratten. Ook bij herhaalde toxiciteitsstudies bij honden met 0,33 ml/kg/dag gedurende 28 dagen zijn geen gevallen van overlijden waargenomen.

Dezelfde oplossing heeft geen mutageniciteit aangetoond bij ratten, bij gebruik van de in vivo micronucleustest.

Er zijn geen langdurige toxiciteitsstudies of carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd, aangezien dit geneesmiddel niet is bedoeld voor regelmatige of voortdurende toediening.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

13 uur vanaf het eind van de fabricage. Datum en tijdstip van uiterste houdbaarheid zijn aangegeven op de etiketten.

Na de eerste keer opzuigen vóór de uiterste houdbaarheidsdatum gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke loden bescherming.
Voor de bewaarcondities na de eerste opzuiging van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

Het bewaren van radiofarmaceutische stoffen dient in overeenstemming met nationale voorschriften over radioactieve materialen te gebeuren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

15 ml kleurloze glazen injectieflacon, type I, afgesloten met een rubberen stop en een aluminium verzegeling.

De injectieflacon is ter bescherming in een loden houder geplaatst en verpakt in een metalen doos.

Verpakkingsgrootte: één injectieflacon voor meerdere doses bevat 0,5 tot 15 ml oplossing, overeenkomend met 112 MBq tot 3375 MBq op het tijdstip van kalibratie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwing

Radiofarmaceutische stoffen mogen alleen in ontvangst worden genomen, worden gebruikt en worden toegediend door hiertoe bevoegde personen in een daartoe aangewezen klinische setting. De ontvangst, de opslag, het gebruik, het vervoer en de verwijdering ervan vallen onder de voorschriften en/of de desbetreffende vergunningen van de bevoegde officiële instantie.

Radioactieve geneesmiddelen dienen op zodanige wijze te worden bereid dat aan de eisen voor zowel de radiologische veiligheid als de farmaceutische kwaliteit wordt voldaan. Er moeten adequate aseptische voorzorgsmaatregelen worden genomen.

Vóór gebruik moet de verpakking worden gecontroleerd en moet de activiteit worden gemeten met een activimeter. Als op enig moment tijdens de bereiding van dit product de integriteit van deze injectieflacon wordt aangetast, mag het product niet worden gebruikt.

De oplossing moet voorafgaand aan gebruik visueel worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossing, vrij van zichtbare deeltjes, mag worden gebruikt.

De injectieflacon moet in de loden bescherming worden gehouden.

De injectieflacon mag niet worden geopend. Na het desinfecteren van de stop moet de oplossing door de stop heen worden opgezogen met een injectiespuit voor eenmalig gebruik voorzien van een geschikt veiligheidsscherf en een steriele wegwerpnald.

De toedieningsprocedures moeten zodanig worden uitgevoerd dat het risico van besmetting van het geneesmiddel en stralingsblootstelling voor de gebruikers zoveel mogelijk wordt beperkt. Adequate bescherming is verplicht.

De toediening van radiofarmaca brengt risico's voor anderen met zich mee in de vorm van externe straling of contaminatie door het lekken van urine, braaksel etc. Daarom moeten beschermende voorzorgsmaatregelen tegen straling worden genomen overeenkomstig de landelijke richtlijnen.

Elk ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient verwerkt te worden volgens de lokale voorschriften.

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

CIS bio international
RN 306 SACLAY
BP 32
91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX
FRANKRIJK

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

BE504933

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 januari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de goedkeuring van de tekst: 09/03/2020

11. DOSIMETRIE

De onderstaande gegevens zijn afkomstig uit ICRP-publicatie 53 (International Commission on Radiological Protection) van mei 2013.

ORGANEN	GEABSORBEERDE DOSIS PER TOEGEDIENDE EENHEID ACTIVITEIT (mGy/MBq)				
	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	0,02	0,024	0,038	0,059	0,1
Blaas	0,059	0,075	0,11	0,16	0,22
Botoppervlak	0,012	0,015	0,023	0,037	0,07
Hersenen	0,0087	0,011	0,018	0,03	0,056
Borst	0,0090	0,011	0,018	0,028	0,054
Galblaas	0,021	0,025	0,035	0,054	0,1
Maag-darmkanaal					
Maag	0,013	0,016	0,025	0,04	0,076
Dunne darm	0,013	0,017	0,027	0,042	0,077
Karteldarm	0,013	0,016	0,026	0,04	0,072
Bovenste deel dikke darm	0,014	0,017	0,027	0,043	0,078
Onderste deel dikke darm	0,012	0,015	0,024	0,037	0,064
Hart	0,020	0,026	0,041	0,063	0,11
Nieren	0,097	0,12	0,16	0,24	0,43
Lever	0,061	0,08	0,12	0,18	0,33
Longen	0,017	0,022	0,035	0,056	0,11
Spieren	0,011	0,013	0,021	0,033	0,061
Slokdarm	0,011	0,014	0,021	0,033	0,062
Eierstokken	0,013	0,016	0,026	0,04	0,072
Pancreas	0,017	0,022	0,034	0,052	0,093
Rood beenmerg	0,013	0,016	0,024	0,036	0,066
Huid	0,008	0,0098	0,016	0,025	0,049
Milt	0,036	0,05	0,077	0,12	0,22
Testes	0,0098	0,013	0,02	0,031	0,057
Thymus	0,011	0,014	0,021	0,033	0,062
Schildklier	0,011	0,014	0,022	0,037	0,07
Uterus	0,015	0,018	0,029	0,044	0,076
Resterende organen	0,011	0,014	0,021	0,034	0,062
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,02	0,024	0,037	0,057	0,1

De effectieve dosis ten gevolge van de toediening van een activiteit van 400 MBq voor een volwassene van 70 kg bedraagt ongeveer 8,0 mSv. Met een toegediende activiteit van 400 MBq zijn de typische stralingsdoses voor de kritieke organen (nieren en blaas) respectievelijk 38,8 mGy en 23,6 mGy.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Wijze van voorbereiding

De verpakking moet vóór gebruik worden gecontroleerd en de activiteit van de oplossing moet worden gemeten met een activimeter.

Het geneesmiddel mag worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml oplossing voor injectie.

Opzuigen van de juiste hoeveelheid dient te gebeuren onder aseptische omstandigheden. De injectieflacon mag niet worden geopend. Na het desinfecteren van de stop moet de oplossing door de stop heen worden opgezogen met een injectiespuit voor eenmalig gebruik voorzien van een geschikt veiligheidsscherm en een steriele wegwerpnaald of met een goedgekeurd geautomatiseerd toedieningssysteem.

De bereiding van een individuele dosis per patiënt met een geautomatiseerd toedieningssysteem moet worden uitgevoerd met een gekwalificeerd en goedgekeurd systeem.

Als de injectieflacon op enige manier beschadigd is, mag het product niet worden gebruikt.

Kwaliteitscontrole

De oplossing moet voorafgaand aan gebruik visueel worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossing, vrij van zichtbare deeltjes, mag worden gebruikt.