

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 versterkte 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.

Vorbereitung 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 antiandrogeentherapie 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:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

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 cytidinedifosfaat choline [(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 (< 1 uur), wanneer PET-beelden worden verkregen, de voornaamste radioactief gelabelde metaboliet 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-vivomicronucleustest.

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 veiligheidsscherm en een steriele wegwerpnaald.

De toedieningsprocedures moeten zodanig worden uitgevoerd dat het risico op 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

RVG 119707

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 mei 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/03/2020

11. DOSIMETRIE

De onderstaande gegevens zijn afkomstig uit het vierde addendum van de 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.