

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

[<sup>18</sup>F]fluoroholin CIS bio international 225 MBq/ml raztopina za injiciranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 225 MBq [<sup>18</sup>F]fluoroholin klorida, znanega tudi kot [<sup>18</sup>F]fluorometilholin klorid, ob datumu in času kalibracije.

Aktivnost na vialo je v razponu od 112 MBq do 3375 MBq ob datumu in času kalibracije.

Fluor [<sup>18</sup>F] razpade na stabilni kisik (<sup>18</sup>O) z razpolovno dobo 110 minut, tako da oddaja pozitronsko sevanje z največjo energijo 633 keV. Temu sledi fotonsko anihilacijsko sevanje z energijo 511 keV.

Pomožna snov z znanim učinkom:

En mililiter vsebuje 3,54 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna raztopina s pH med 4,5 in 7,5.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo je samo za diagnostične namene.

Zdravilo [<sup>18</sup>F]fluoroholin klorid je indicirano za uporabo pri pozitronski emisijski tomografiji (PET) pri odraslih moških.

Zdravilo [<sup>18</sup>F]fluoroholin CIS bio international se uporablja za slikanje bolnikov med diagnostičnimi onkološkimi postopki pri preiskavah delovanja ali bolezni, pri katerih je diagnostični cilj povečan dotok holina v določene organe ali tkiva.

Ustrezno so bile dokumentirane naslednje indikacije za PET s [<sup>18</sup>F]fluoroholin kloridom:

- Začetni stadij raka prostate pri bolnikih z visokim tveganjem, kategorija opredeljena v skladu s strokovnimi smernicami.
- Lokalizacija lokalne, regionalne ali metastatske ponovitve v primeru dviga serumske koncentracije prostatično specifičnega antigena (PSA)

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo se uporablja samo v določenih ustanovah za nuklearno medicino in z njim lahko rokuje samo pooblaščen osebje.

## Odmerjanje

### *Odrasli in starejši*

Priporočena aktivnost za odraslo osebo, ki tehta 70 kg, je 100 do 400 MBq, odvisno od telesne teže bolnika, vrste uporabljene kamere in načina zajema.

Največja količina injicirane raztopine ne sme presegati 10 ml.

### *Pediatrična populacija*

Zdravilo [ $^{18}\text{F}$ ]fluoroholin CIS bio international ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji.

### *Okvara ledvic*

Uradne študije prilagajanja odmerjanja pri bolnikih z okvaro ledvic niso bile izvedene.

Farmakokinetični profil [ $^{18}\text{F}$ ]fluoroholin klorida pri bolnikih z okvaro ledvic ni bil opredeljen.

## Način uporabe

Večodmerna viala, pripravljena za uporabo za neposredno intravensko injiciranje.

### *Previdnostni ukrepi potrebni pred rokoivanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila*

Aktivnost [ $^{18}\text{F}$ ]fluoroholin klorida je treba izmeriti z merilnikom aktivnosti neposredno pred injiciranjem.

Injekcija se mora obvezno dati intravensko, da se izognete sevanju, ki je posledica lokalne ekstravazacije, kot tudi pojavu artefaktov na slikah.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 12.

Z pripravo bolnika glejte poglavje 4.4.

## Zajem slike

Pri raku prostate je priporočljivo opraviti dinamični zajem PET-posnetkov prek medenice, vključno z ležiščem prostate, v 8 minutah, ki začnejo teči 1 minuto po injiciranju, ali, če to ni izvedljivo, en 2-minutni statični zajem, ki začne teči 1 minuto po injiciranju.

Za vse druge lokalizacije se običajno priporoča opraviti statični zajem PET-posnetkov celotnega telesa, in sicer 10 do 20 minut po injiciranju.

Če obstaja dvom glede morebitnih lezij s počasnim privzemom (npr. negativnih statičnih slik, kjer so povečane serumske vrednosti PSA), se lahko opravi drugi statični zajem z začetkom 60 minut po injiciranju.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Individualna utemeljitev razmerja med koristjo in tveganjem

Pri vsakem bolniku je treba izpostavljenost sevanju utemeljiti s pričakovano koristjo. Uporabljena aktivnost mora biti v vsakem primeru tako nizka, da je še razumno mogoče izvesti pridobitev potrebnih diagnostičnih podatkov.

### Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic je treba indikacijo zelo skrbno preučiti, saj je mogoča večja izpostavljenost sevanju.

### Pediatrična populacija

Za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

### Priprava bolnika

Pred dajanjem zdravila [ $^{18}\text{F}$ ]fluoroholin CIS bio international mora biti bolnik tešč vsaj 4 ure. Bolniki so brez omejitev glede pitja.

Da bi zmanjšali izpostavljenost sevanju, je treba bolnike spodbujati, da pijejo zadostne količine tekočine ter, da izpraznijo mehur zlasti med dinamičnim zajemom in statičnim slikanjem celotnega telesa in pogosto po opravljenem pregledu.

### Razlaga slik

Druga benigna ali maligna stanja (z izjemo raka prostate) lahko povzročijo znaten privzem [ $^{18}\text{F}$ ]fluoroholina in privedejo do lažnih pozitivnih rezultatov, kadar je iskanje raka prostate glavni cilj tomografije PET s [ $^{18}\text{F}$ ]fluoroholinom. Za ugotovitev vzroka patološke spremembe so zato včasih potrebni dodatni diagnostični postopki, ki dopolnijo podatke, pridobljene s tomografijo PET s [ $^{18}\text{F}$ ]fluoroholinom.

### Po izvedenem postopku

V prvih 12 urah po injiciranju je treba omejiti tesen stik z dojenčki in nosečnicami.

### Posebna opozorila

Pri bolnikih z rakom prostate so s preiskavo PET/CT s [ $^{18}\text{F}$ ]fluoroholinom odkrili veliko primerov kostnih metastaz, metastaz v bezgavkah in pljuči. Manj dokazov pa je bilo, pri bolnikih z rakom prostate, pridobljenih o pomembnosti in naravi žarišč privzema [ $^{18}\text{F}$ ]fluoroholina v drugih organih.

V primeru povišanja vrednosti PSA v serumu po začetnem radikalnem zdravljenju, je stopnja odkrivanja lokacij ponovitve raka prostate s [ $^{18}\text{F}$ ]fluoroholinom na splošno pozitivno povezana z vrednostjo PSA v serumu bolnika; pregled se običajno opravi, ko je vrednost PSA v serumu enaka ali višja od 0,2 ng/mL oz. v primeru podvojene vrednosti v manj kot 6 mesecih.

To zdravilo vsebuje 3,54 mg/ml natrija. Odvisno od volumna aplicirane raztopine pri bolniku je lahko vsebnost natrija v nekaterih primerih večja od 1 mmol (23 mg). To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z zmanjšanim vnosom natrija.

Za previdnostne ukrepe v zvezi z nevarnostjo za okolje glejte poglavje 6.6.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Pri bolnikih, ki prejemajo antiandrogeno terapijo je potrebno uporabo zdravila [ $^{18}\text{F}$ ]fluoroholin CIS bio international pri preiskavi PET še zlasti dobro dokumentirati. Pri vsaki nedavni spremembi terapije je treba znova pretehtati indikacije za uporabo zdravila [ $^{18}\text{F}$ ]fluoroholin CIS bio international pri preiskavi PET.

Učinkovine, ki zavirajo mitozo (vinkristin, docetaksel, paklitaksel) in kolhicin lahko vplivajo privzem rakavih celic prostate in lahko povzročijo lažne negativne rezultate.

Kolonije stimulirajoči faktorji (G-CSF ali eritropoetin) lahko povečajo privzem zdravila [ $^{18}\text{F}$ ]fluoroholin CIS bio international v kostni mozeg. To lahko vpliva na odkrivanje metastatskih osteomedularnih žarišč.

Sočasen vnos holina z živili lahko vpliva na kakovost slik. Zato se morajo bolniki postiti vsaj 4 ure pred uporabo [ $^{18}\text{F}$ ]fluoroholina.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Uporaba zdravila je kontraindicirana med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3.).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo [<sup>18</sup>F]fluoroholin CIS bio international nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

Do sedaj še niso opazili neželenih učinkov.

Uporabljena količina zdravila je zelo majhna, zato glavno tveganje predstavlja sevanje. Izpostavljenost ionizirajočemu sevanju je povezana z nastankom raka in možnostjo razvoja dednih okvar. Ker je učinkovit odmerek 8,0 mSv, dan 70-kilogramskemu bolniku, dosežen pri največji priporočljivi aktivnosti 400 MBq, je verjetnost za pojav teh neželenih učinkov majhna.

##### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika  
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega sevanja pri uporabi [<sup>18</sup>F]fluoroholin klorida, je treba, če je mogoče, pri bolniku čimbolj zmanjšati absorbiran odmerek s povečanjem odstranjevanjem radionuklidov iz telesa s prisilno diurezo in pogostim praznjenjem mehurja. Morda je koristno oceniti učinkovit odmerek, ki je bil uporabljen.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: radiodiagnostiki, drugi radiodiagnostiki za tumorje; oznaka ATC: V09IX07

##### Farmakodinamični učinki

Kaže, da pri uporabljenih kemijskih koncentracijah in aktivnostih priporočenih za diagnostične preiskave, [<sup>18</sup>F]fluoroholin klorid nima farmakodinamične aktivnosti.

#### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

##### Porazdelitev

[<sup>18</sup>F]fluoroholin klorid je analog holina (predhodnik biosinteze fosfolipidov), v katerem je atom vodika zamenjan s fluorom [<sup>18</sup>F]. Holin se prenaša skozi celične membrane s pomočjo prenašalcev in se fosforilira s holin kinazo. V naslednjih korakih se fosforilholin pretvori v citidin difosfat holin [(CDP)-holin] in vključi v fosfatidilholin, komponento celične membrane.

Aktivnost holin kinaze je v malignih celicah povečana, kar pojasnjuje intenzivno kopičenje radioaktivno označenega holina pri raku.

Pokazalo se je, da je presnova analognega fluoroholina [ $^{18}\text{F}$ ] v teh korakih sovpadala s presnovo holina, toda v kratkem času ( $< 1$  h), ko je potrebno opraviti slikanje PET, je glavni radioaktivno označen metabolit fosforiliran [ $^{18}\text{F}$ ]fluoroholin.

Po intravenskem injiciranju se farmakokinetični profil [ $^{18}\text{F}$ ]fluoroholina ujema z modelom, ki ima dve hitri eksponentni komponenti in konstanto. Dve hitri fazi, ki sta 3 minute po aplikaciji skoraj končani, predstavljata več kot 93 % najvišje koncentracije radioaktivnosti. Tako se sledilci večinoma izločijo iz intravaskularnega predela v prvih petih minutah po prejemu zdravila.

#### Privzem v organe

Koncentracija radioaktivnega [ $^{18}\text{F}$ ] fluora se v jetrih hitro zviša v prvih 10 minutah, nato pa se povečuje počasi. Koncentracija radioaktivnega [ $^{18}\text{F}$ ] fluora v pljučih ostaja ves čas relativno nizka. Najvišjo aktivnost je opaziti v ledvicah, sledijo jetra in vranica.

#### Izločanje

Trideset minut po injiciranju ostaja 4–16 % aktivnosti v intravaskularnem predelu. Manj kot 9 % aktivnega vbrizganega sredstva se izloči z urinom v prve 3,5 ure po injiciranju. Mediana aktivnost v mehurju je 1,9 % vbrizganega odmerka.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah akutne toksičnosti v odmerkih 1,25 ml/kg pri miših in 5 ml/kg pri podganah niso poročali o smrtnih primerih po enkratnem intravenskem injiciranju razpadajoče raztopine [ $^{18}\text{F}$ ]fluoroholin klorida, nasičene z zdravilno učinkovino in nečistočami. Prav tako v ponavljajočih študijah toksičnosti niso poročali o nobeni smrti pri psih pri odmerku 0,33 ml/kg/dan v času 28 dni.

Pri isti raztopini pri uporabi *in vivo* mikronukleus testa, ni bilo opaziti mutagenosti pri podganah.

Študij dolgotrajne toksičnosti ali študij kancerogenosti niso opravili, ker to zdravilo ni namenjeno redni ali neprekinjeni uporabi.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

13 ur od zaključka izdelave. Datum in čas izteka roka uporabnosti sta označena na nalepkah.

Po prvem odvzemu uporabite pred iztekom roka uporabnosti zdravila.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalnem zaščitnem svinčenem vsebniku.

Za pogoje shranjevanja po prvem odvzemu zdravila glejte poglavje 6.3.

Shranjevanje radiofarmakov naj poteka v skladu z nacionalnimi predpisi za shranjevanje radioaktivnih materialov.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

15-mililitrska viala iz prozornega stekla tipa I, zaprta z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko.

Viala je zaprta v svinčeni zaščitni vsebnik in pakirana v kovinsko škatlo.

Velikost pakiranja: ena večodmerna viala vsebuje 0,5 do 15 ml raztopine, kar ustreza 112 MBq do 3375 MBq v času kalibracije.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

### Splošno opozorilo

Radiofarmake lahko sprejme, uporablja in daje le pooblaščen osebje v zato namenjenih kliničnih ustanovah. Prejem, shranjevanje, uporabo, prenos in odstranjevanje radiofarmakov urejajo predpisi in/ali ustrezna dovoljenja pristojnih uradnih organov.

Radiofarmake je potrebno pripraviti na način, ki izpolnjuje tako zaščito pred sevanjem kot farmacevtske zahteve glede kakovosti. Sprejeti je treba ustrezne aseptične varnostne ukrepe.

Pred uporabo je treba preveriti neoporečnost ovojnine in z merilnikom aktivnosti izmeriti aktivnost radioaktivnih elementov. Če je neoporečnost viala med pripravo tega zdravila kadar koli ogrožena, se je ne sme uporabiti.

Raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati. Uporabi se lahko samo bistra raztopina, brez vidnih delcev.

Vialo shranjujte v svinčenem zaščitnem vsebniku.

Viale se ne sme odpirati. Po razkuževanju zamaška je treba raztopino izvleči preko zamaška z uporabo injekcijske brizge za enkratno uporabo s primerno zaščito in s sterilno iglo.

Postopek dajanja je treba izvesti na način, ki pomeni kar najmanjše tveganje za kontaminacijo zdravila in obsevanje oseb, ki z njim rokujejo. Ustrezna zaščita je obvezna.

Aplikacija radiofarmakov predstavlja tveganje za druge osebe zaradi zunanjega sevanja ali kontaminacije zaradi razlitja urina, bruhanja itd. Zato je treba sprejeti ukrepe za zaščito pred sevanjem v skladu z nacionalnimi predpisi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## 8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02309/001

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.04.2017

Datum podaljšanja dovoljenja za promet z zdravilom : 15.04.2022

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09/03/2020

## 11. DOZIMETRIJA

Spodaj navedeni podatki izhajajo iz četrtega dodatka publikacije 53 Mednarodne komisije za radiološko zaščito (International Commission on Radiological Protection), maj 2013.

| ORGANI                              | ABSORBIRAN ODMEREK NA ENOTO<br>UPORABLJENE AKTIVNOSTI (mGy/MBq) |              |              |              |            |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|------------|
|                                     | Odrasli                                                         | 15 let       | 10 let       | 5 let        | 1 leto     |
| nadledvične žleze                   | 0,02                                                            | 0,024        | 0,038        | 0,059        | 0,1        |
| mehur                               | 0,059                                                           | 0,075        | 0,11         | 0,16         | 0,22       |
| površina kosti                      | 0,012                                                           | 0,015        | 0,023        | 0,037        | 0,07       |
| možgani                             | 0,0087                                                          | 0,011        | 0,018        | 0,03         | 0,056      |
| dojke                               | 0,0090                                                          | 0,011        | 0,018        | 0,028        | 0,054      |
| žolčnik                             | 0,021                                                           | 0,025        | 0,035        | 0,054        | 0,1        |
| prebavni trakt                      |                                                                 |              |              |              |            |
| želodec                             | 0,013                                                           | 0,016        | 0,025        | 0,04         | 0,076      |
| tanko črevo                         | 0,013                                                           | 0,017        | 0,027        | 0,042        | 0,077      |
| črevo                               | 0,013                                                           | 0,016        | 0,026        | 0,04         | 0,072      |
| zgornji del debelega črevesa        | 0,014                                                           | 0,017        | 0,027        | 0,043        | 0,078      |
| spodnji del debelega črevesa        | 0,012                                                           | 0,015        | 0,024        | 0,037        | 0,064      |
| srce                                | 0,020                                                           | 0,026        | 0,041        | 0,063        | 0,11       |
| ledvice                             | 0,097                                                           | 0,12         | 0,16         | 0,24         | 0,43       |
| jetra                               | 0,061                                                           | 0,08         | 0,12         | 0,18         | 0,33       |
| pljuča                              | 0,017                                                           | 0,022        | 0,035        | 0,056        | 0,11       |
| mišice                              | 0,011                                                           | 0,013        | 0,021        | 0,033        | 0,061      |
| požiralnik                          | 0,011                                                           | 0,014        | 0,021        | 0,033        | 0,062      |
| jajčniki                            | 0,013                                                           | 0,016        | 0,026        | 0,04         | 0,072      |
| trebušna slinavka                   | 0,017                                                           | 0,022        | 0,034        | 0,052        | 0,093      |
| rdeči kostni mozeg                  | 0,013                                                           | 0,016        | 0,024        | 0,036        | 0,066      |
| koža                                | 0,008                                                           | 0,0098       | 0,016        | 0,025        | 0,049      |
| vranica                             | 0,036                                                           | 0,05         | 0,077        | 0,12         | 0,22       |
| moda                                | 0,0098                                                          | 0,013        | 0,02         | 0,031        | 0,057      |
| priželjce                           | 0,011                                                           | 0,014        | 0,021        | 0,033        | 0,062      |
| ščitnica                            | 0,011                                                           | 0,014        | 0,022        | 0,037        | 0,07       |
| maternica                           | 0,015                                                           | 0,018        | 0,029        | 0,044        | 0,076      |
| ostali organi                       | 0,011                                                           | 0,014        | 0,021        | 0,034        | 0,062      |
| <b>Učinkoviti odmerki (mSv/MBq)</b> | <b>0,02</b>                                                     | <b>0,024</b> | <b>0,037</b> | <b>0,057</b> | <b>0,1</b> |

Učinkoviti odmerek, ki izhaja iz uporabljene aktivnosti 400 MBq za 70-kilogramsko odraslo osebo, je približno 8,0 mSv. Za uporabljeno aktivnost 400 MBq so običajni odmerki sevanja ključnih organov (38,8 mGy za ledvice in 23,6 mGy za mehur).

## **12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV**

### **Postopek priprave**

Pred uporabo je treba pregledati ovojnino in z merilnikom aktivnosti izmeriti aktivnost raztopine. Zdravilo se lahko razredči z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Odvzem ustrezne količine je treba opraviti v aseptičnih pogojih. Viale se ne sme odpirati. Po razkuževanju zamaška je treba raztopino izvleči preko zamaška z uporabo enoodmerne injekcijske brizge s primerno zaščito in s sterilno iglo za enkratno uporabo, ali s pomočjo odobrenega sistema za samodejno aplikacijo.

Pripravo posameznega odmerka za bolnika s sistemom za samodejno aplikacijo je treba izvesti z usposobljenim in odobrenim sistemom.

Če je viala kakor koli oporečna, izdelka ne smete uporabiti.

### **Kontrola kakovosti**

Raztopino je treba pred uporabo pregledati. Uporabi se lahko samo bistra raztopina, brez vidnih delcev.