

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fludésoxyglucose (^{18}F) Curium 185 MBq/mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL contient 185 MBq de (^{18}F) fludésoxyglucose aux date et heure de calibration.

L'activité par flacon varie de 90 MBq à 1850 MBq aux date et heure de calibration.

Le fluor-18 se désintègre en oxygène-18 stable avec une demi-vie de 110 minutes en émettant un rayonnement positonique d'une énergie maximale de 634 keV, suivi d'un rayonnement photonique d'annihilation de 511 keV.

Excipients à effet notoire:

Chaque mL de (^{18}F) fludésoxyglucose contient 9 mg de chlorure de sodium et moins de 4 mg d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide, incolore ou légèrement jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Le fludésoxyglucose (^{18}F) est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP) chez l'adulte et en pédiatrie.

Oncologie

Chez les patients soumis à des examens de diagnostic en oncologie permettant une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de la consommation de glucose est recherchée. Les indications suivantes ont été plus particulièrement documentées (voir également rubrique 4.4) :

Diagnostic

- Caractérisation de nodules pulmonaires isolés
- Recherche d'un cancer d'origine inconnue, révélé par exemple par une adénopathie cervicale ou par des métastases hépatiques ou osseuses
- Caractérisation d'une masse pancréatique

Stadification

- Cancers des voies aérodigestives supérieures, y compris pour orienter les prélèvements biopsiques
- Cancer primitif du poumon
- Cancer du sein localement avancé
- Cancer de l'œsophage
- Cancer du pancréas
- Cancer colorectal, en particulier restadification des récidives
- Lymphome malin
- Mélanome, Breslow >1,5 mm ou présence de métastases ganglionnaires lors du diagnostic initial

Suivi de la réponse thérapeutique

- Lymphome malin
- Cancer des voies aérodigestives supérieures

Détection des récurrences suspectées

- Gliome de grade de malignité élevé (III ou IV)
- Cancer des voies aérodigestives supérieures
- Cancer de la thyroïde (non médullaire) : patients présentant une élévation du taux de thyroglobuline sérique et dont la scintigraphie du corps entier à l'iode radioactif est normale
- Cancer primitif du poumon
- Cancer du sein
- Cancer du pancréas
- Cancer colorectal
- Cancer de l'ovaire
- Lymphome malin
- Mélanome

Cardiologie

Dans l'indication cardiologique, la cible diagnostique est le tissu myocardique viable consommant du glucose mais hypoperfusé, tel que démontré auparavant grâce aux techniques d'imagerie de la perfusion myocardique appropriées.

- Évaluation de la viabilité myocardique chez des patients présentant une insuffisance ventriculaire gauche sévère et qui seraient candidats à une revascularisation, lorsque les modalités d'imagerie conventionnelles ne sont pas probantes.

Neurologie

Dans l'indication neurologique, la cible diagnostique est l'hypométabolisme du glucose en phase interictale.

- Localisation des foyers épileptogènes lors de l'évaluation pré-chirurgicale d'une épilepsie temporale partielle.

Maladies infectieuses ou inflammatoires

Dans l'indication en pathologie infectieuse ou inflammatoire, la cible diagnostique est le tissu ou la structure comportant un nombre anormalement élevé de leucocytes activés.

Pour les maladies infectieuses ou inflammatoires, les indications suivantes sont suffisamment documentées :

Localisation d'un foyer anormal pour guider le diagnostic étiologique en cas de fièvre d'origine inconnue

Diagnostic d'infection en cas de :

- Infection chronique suspectée de l'os et/ou des structures adjacentes : ostéomyélite, spondylite, discite ou ostéite, même en présence d'implants métalliques
- Patient diabétique dont le pied présente une possible neuroarthropathie de Charcot, une ostéomyélite et/ou une infection des tissus mous
- Prothèse de hanche douloureuse
- Prothèse vasculaire
- Fièvre chez les patients atteints du SIDA
- Détection de foyers métastatiques septiques en cas de bactériémie ou d'endocardite (voir également rubrique 4.4)

Détection de l'extension de l'inflammation en cas de :

- Sarcoïdose
- Maladies inflammatoires intestinales
- Vascularite impliquant les gros vaisseaux

Suivi de la réponse thérapeutique

- Echinococcose alvéolaire non résécable à la recherche de localisation active du parasite, au cours du traitement médical et après l'interruption du traitement.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez l'adulte et le sujet âgé

L'activité recommandée pour un adulte de 70 kg est de 100 à 400 MBq (cette activité doit être adaptée selon la masse corporelle du patient, le type de caméra utilisée et le mode d'acquisition) administrée par injection intraveineuse directe.

Insuffisance rénale et hépatique

L'activité à administrer doit être soigneusement considérée, l'exposition aux radiations pouvant être accrue chez cette population.

Aucune étude complète de dosage et d'ajustement de ce médicament chez des populations normales et spéciales n'a été effectuée.

La pharmacocinétique du fludésoxyglucose (^{18}F) n'a pas été caractérisée chez les patients insuffisants rénaux.

Population pédiatrique

L'administration chez l'enfant et l'adolescent doit être soigneusement considérée, en se basant sur les besoins cliniques et en mesurant le rapport risque/bénéfice pour ce groupe de population. L'activité à administrer aux enfants et adolescents peut être calculée selon les recommandations de l'EANM (European Association of Nuclear Medicine) sur la posologie en pédiatrie ; l'activité administrée aux enfants et adolescents peut être calculée en multipliant l'activité de base (à des fins de calcul) par un multiple dépendant du poids du patient, selon le tableau ci-dessous :

$$A[\text{MBq}]_{\text{Administrée}} = \text{Activité de base} \times \text{Multiple}$$

L'activité de base pour l'imagerie en 2D est 25.9 MBq et pour l'imagerie en 3D elle est de 14.0 MBq (l'imagerie en 3D est recommandée chez l'enfant).

Poids [kg]	Multiple	Poids [kg]	Multiple	Poids [kg]	Multiple
3	1	22	5.29	42	9.14
4	1.14	24	5.71	44	9.57
6	1.71	26	6.14	46	10.00
8	2.14	28	6.43	48	10.29
10	2.71	30	6.86	50	10.71
12	3.14	32	7.29	52-54	11.29
14	3.57	34	7.72	56-58	12.00
16	4.00	36	8.00	60-62	12.71
18	4.43	38	8.43	64-66	13.43
20	4.86	40	8.86	68	14.00

Méthode d'administration

Pour injection intraveineuse.

Pour utilisation multidose. L'activité en fludésoxyglucose (^{18}F) doit être mesurée à l'aide d'un activimètre juste avant l'injection.

L'injection de fludésoxyglucose (^{18}F) doit être strictement intraveineuse pour éviter l'irradiation consécutive à une extravasation locale, ainsi que les artefacts d'imagerie.

Pour les instructions sur la dilution du médicament avant administration, se référer à la rubrique 12.

Pour la préparation du patient, se référer à la rubrique 4.4.

Acquisition des images

L'acquisition des images débute habituellement 45 à 60 minutes après l'injection de fludésoxyglucose (^{18}F). S'il subsiste une activité suffisante pour permettre des statistiques de comptage adéquates, une tomographie par émission de positons au fludésoxyglucose (^{18}F) peut également être réalisée jusqu'à deux ou trois heures après administration, ce qui permet de réduire le bruit de fond.

Si nécessaire, l'examen TEP au fludésoxyglucose (^{18}F) peut être répété dans un bref délai.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas de réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques

Si une réaction d'hypersensibilité ou anaphylactique survient, l'administration du médicament doit être interrompue immédiatement et un traitement intraveineux mis en place si nécessaire. Afin de permettre une action d'urgence immédiate, les produits et équipements nécessaires tels que sonde d'intubation trachéale et ventilateur doivent être disponibles immédiatement.

Justification du rapport bénéfice/risque individuel

Pour chaque patient, l'exposition aux radiations doit être justifiée par le bénéfice probable. Dans tous les cas, l'activité administrée doit être la plus faible possible compatible avec le résultat escompté.

Insuffisance rénale et hépatique

En raison d'une excrétion rénale importante du fludésoxyglucose (^{18}F) chez le patient présentant une diminution de la fonction rénale, une attention particulière du rapport bénéfice/risque devra être apportée chez ces patients car il existe un risque d'exposition accrue aux radiations. L'activité devra être ajustée si nécessaire.

Population pédiatrique

Pour des informations sur l'utilisation en pédiatrie, voir rubrique 4.2 ou 5.1.

Une attention particulière doit être portée à la dose efficace par MBq qui est plus élevée que chez l'adulte (voir rubrique 11.).

Préparation du patient

L'administration de Fludésoxyglucose (^{18}F)-Curium doit être réalisée chez des patients correctement hydratés et à jeun depuis au moins 4 heures pour obtenir une concentration d'activité maximale, car l'incorporation de glucose dans les cellules est limitée («cinétique de saturation»). La quantité de liquide ne doit pas être limitée (mais les boissons contenant du glucose sont à éviter).

Pour obtenir des images de qualité optimale et pour réduire l'exposition aux radiations de la vessie, il convient d'inciter le patient à boire suffisamment et de lui demander de vider sa vessie avant et après l'examen TEP.

- Oncologie, neurologie et maladies infectieuses

Afin d'éviter une hyperfixation du traceur au niveau musculaire, toute activité physique importante avant l'examen est proscrite. Le patient doit rester au repos strict entre l'injection et l'examen, ainsi que lors de l'acquisition des images (patient allongé confortablement, sans lire ni parler).

Le métabolisme cérébral du glucose dépend de l'activité cérébrale. Par conséquent, les examens neurologiques doivent être précédés d'une période de relaxation dans une pièce sombre et calme.

Une mesure de la glycémie doit être effectuée préalablement à l'administration, une hyperglycémie pouvant réduire la sensibilité de l'examen, en particulier lorsque la glycémie dépasse 8 mmol/L. Pour la même raison, la tomographie au fludésoxyglucose (^{18}F) doit être évitée chez le sujet présentant un diabète non équilibré.

- Cardiologie

La captation du glucose par le myocarde étant insulino-dépendante, il est recommandé d'administrer une dose de charge de 50 g de glucose environ 1 heure avant l'injection de Fludésoxyglucose (^{18}F)-Curium pour l'évaluation de la viabilité myocardique. Une autre option, en particulier chez les patients diabétiques, consiste à ajuster la glycémie par une perfusion combinée d'insuline et de glucose si nécessaire.

Interprétation des images de tomographie par émission de positons au fludésoxyglucose (^{18}F)

Dans l'exploration des maladies inflammatoires de l'intestin, le diagnostic au fludésoxyglucose (^{18}F) n'a pas été directement comparé à celui réalisé par scintigraphie utilisant les leucocytes marqués, celle-ci pouvant être indiquée préalablement à l'examen TEP au fludésoxyglucose (^{18}F) ou à la suite d'un examen TEP au fludésoxyglucose (^{18}F) s'il s'est avéré non concluant.

Les pathologies infectieuses et/ou inflammatoires, de même que les processus de régénération consécutifs à une intervention chirurgicale, peuvent engendrer une fixation significative de fludésoxyglucose (^{18}F) et par conséquent entraîner des résultats faux positifs, lorsque la recherche de lésions infectieuses ou inflammatoires n'est pas le but de l'examen TEP au fludésoxyglucose (^{18}F).

Lorsque l'accumulation de fludésoxyglucose (^{18}F) peut être provoquée soit par un cancer, soit par une infection ou une inflammation, des techniques de diagnostic complémentaires peuvent être nécessaires afin de compléter les informations obtenues par l'examen TEP au fludésoxyglucose (^{18}F) et de déterminer la cause de l'altération pathologique. Dans certains cas, comme pour la stadification d'un myélome, où des foyers cancéreux et infectieux sont recherchés, ils peuvent être différenciés avec une bonne précision en utilisant des critères topographiques ; par exemple la fixation sur les sites extramédullaires et/ou à topographie ostéoarticulaire serait atypique pour des lésions de myélome multiple et les cas identifiés seraient alors associés à une infection. A l'heure actuelle il n'existe pas d'autre critère pour différencier l'infection et l'inflammation lors d'un examen au fludésoxyglucose (^{18}F).

En raison d'une fixation physiologique élevée du fludésoxyglucose (^{18}F) dans le cerveau, le cœur et les reins, l'examen TEP-TDM au fludésoxyglucose (^{18}F) n'a pas été évalué dans la détection de foyers métastatiques septiques dans ces organes lorsque le patient a été admis pour une bactériémie ou une endocardite.

Au cours des deux à quatre premiers mois qui suivent une radiothérapie, des résultats faux positifs ou faux négatifs lors de la tomographie par émission de positons au fludésoxyglucose (^{18}F) sont possibles. Pendant cette période, l'indication clinique d'une tomographie par émission de positons au fludésoxyglucose (^{18}F) doit être suffisamment justifiée.

Afin d'éviter des résultats faux négatifs, un délai d'au moins quatre à six semaines après le dernier traitement par chimiothérapie est recommandé. Pendant cette période, l'indication clinique d'une tomographie par émission de positons au fludésoxyglucose (^{18}F) doit être suffisamment justifiée. Dans l'éventualité d'une cure de chimiothérapie avec des cycles de moins de quatre semaines, la tomographie par émission de positons au fludésoxyglucose (^{18}F) doit avoir lieu juste avant le début d'un cycle.

Dans les cas de lymphome de bas grade, de cancer de la partie inférieure de l'oesophage et de suspicion de récurrence de cancer de l'ovaire, seule la valeur prédictive positive doit être prise en compte en raison de la sensibilité limitée de la tomographie par émission de positons au fludésoxyglucose (^{18}F).

Le fludésoxyglucose (^{18}F) est inefficace pour la détection des métastases cérébrales.

La précision de l'examen TEP au fludésoxyglucose (^{18}F) est meilleure en utilisant des caméras TEP-TDM que des caméras TEP seules.

Lorsqu'une machine hybride TEP-TDM est utilisée chez un patient ayant reçu ou non un produit de contraste radiologique, des artefacts peuvent apparaître sur les images TEP.

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 heures suivant l'injection.

Mises en garde spécifiques

En fonction du moment auquel le patient reçoit l'injection, la quantité de sodium qui lui est administrée peut dans certains cas être supérieure à 1 mmol (23 mg). Ceci doit être pris en considération pour les patients sous régime hyposodé.

Ce médicament contient de l'éthanol (alcool), moins de 100 mg par administration.

Pour les précautions relatives au risque environnemental, voir rubrique 6.6.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Toute médication entraînant une modification de la glycémie est susceptible d'induire une modification de la sensibilité de l'examen (ex: corticoïdes, valproate, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital et catécholamines).

L'administration de facteurs stimulant l'hématopoïèse (CSF), augmente pendant plusieurs jours la fixation du fludésoxyglucose (^{18}F) au niveau de la moelle osseuse et de la rate. Il faut en tenir compte pour l'interprétation des images de TEP. Un écart d'au moins 5 jours entre le traitement par les CSF et la TEP peut réduire cette interférence.

L'administration de glucose et d'insuline affecte la captation du fludésoxyglucose (^{18}F) par les cellules. En cas d'hyperglycémie ou en présence de faibles taux plasmatiques d'insuline, la captation de fludésoxyglucose (^{18}F) dans les organes et les tumeurs se trouve réduite.

Aucune étude officielle n'a été réalisée sur l'interaction entre le fludésoxyglucose (^{18}F) et tout autre produit de contraste pour la tomodensitométrie.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsque l'administration d'un produit radiopharmaceutique est envisagée chez une femme en âge de procréer, il est important de déterminer si celle-ci est enceinte ou non. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire.

S'il existe un doute quant à une éventuelle grossesse (absence de règles, cycles très irréguliers, etc.), d'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes (si elles existent) doivent être proposées à la patiente.

Grossesse

Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également l'irradiation du fœtus.

Par conséquent, seuls les examens indispensables doivent être réalisés chez la femme enceinte, lorsque le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru par la mère et le fœtus.

Allaitement

Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme en période d'allaitement, il faut envisager si on peut repousser raisonnablement l'examen jusqu'à la fin de l'allaitement, et considérer quel est le produit radiopharmaceutique le plus approprié, en tenant compte de la sécrétion de l'activité dans le lait maternel. Lorsque l'administration est jugée indispensable, l'allaitement doit être suspendu pendant 12 heures et le lait produit durant cette période doit être éliminé.

Il est conseillé d'éviter tout contact étroit entre la patiente et les jeunes enfants pendant les 12 heures suivant l'injection.

Fertilité

Les effets sur la fertilité n'ont pas été étudiés.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Non applicable.

4.8. Effets indésirables

Liste des Effets indésirables

Le tableau suivant comprend les effets indésirables triés par classes de systèmes d'organes selon MedDRA.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent $\geq 1/10$; fréquent de $\geq 1/100$ à $<1/10$; peu fréquent de $\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$, rare de $\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$; très rare $<1/10\ 000$; fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	Effet indésirables*	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité, anaphylactiques et anaphylactoïdes telles que choc anaphylactique, arrêt cardiaque, dyspnée, bronchospasme, angioedème, hypotension, rash, rash érythémateux, rash prurigineux, rash maculo-papuleux, urticaire, prurit, érythème, dermatite, réaction cutanée, œdème localisé, œdème de la face, toux, gonflement de la bouche, gonflement de la bouche, hyperhémie oculaire, irritation oculaire, trouble de l'oeil, nausées et vomissements.	Fréquence indéterminée

*Effets indésirables issus de la notification spontanée

L'hypersensibilité ne peut être évitée par les moyens habituels.

Les symptômes peuvent apparaître avec un temps de latence allant d'immédiatement à 10 jours, avec un temps de latence médian de 3 heures. Dans la majorité des cas, le temps de latence est de 24 heures ou moins.

Les réactions d'hypersensibilité sont classées de modérées (tel que rash, le prurit) nécessitant des traitements symptomatiques/additionnels à sérieux/ sévères (anaphylaxie) qui peuvent nécessiter un traitement d'urgence (hospitalisation).

Avant l'administration, les patients doivent être interrogés sur leurs antécédents allergiques, leurs antécédents médicaux et les médicaments qu'ils prennent actuellement. Une réexposition au médicament présente un risque de réaction récurrente.

L'exposition aux radiations ionisantes peut induire un cancer ou le développement de déficiences héréditaires. La dose efficace étant de 7,6 mSv pour une activité maximale recommandée de 400 MBq, la survenue de ces effets indésirables est peu probable.

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 :

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 fludésoxyglucose (^{18}F), la dose délivrée au patient doit être réduite en augmentant autant que possible l'élimination du produit radiopharmaceutique par une diurèse forcée avec mictions fréquentes.

Il peut s'avérer utile d'estimer la dose efficace absorbée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, autre produit radiopharmaceutique pour la détection des tumeurs

code ATC : V09IX04

Effets pharmacodynamiques

Aux concentrations chimiques recommandées pour les examens de diagnostic, le fludésoxyglucose (^{18}F) paraît n'avoir aucune activité pharmacodynamique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Biodistribution

Le fludésoxyglucose (^{18}F) est un analogue du glucose qui s'accumule dans toutes les cellules utilisant du glucose comme principale source d'énergie. Le fludésoxyglucose (^{18}F) se concentre dans les tumeurs qui présentent une consommation accrue du glucose.

Après injection intraveineuse, la cinétique du (^{18}F) fludésoxyglucose dans le compartiment vasculaire est biexponentielle avec une demi-vie de distribution inférieure à 1 minute et une demi-vie d'élimination d'environ 12 minutes.

Chez le sujet sain, le fludésoxyglucose (^{18}F) est largement distribué dans l'organisme, plus particulièrement au niveau du cerveau et du cœur, et à un degré moindre au niveau des poumons et du foie.

Absorption

L'incorporation cellulaire de fludésoxyglucose (^{18}F) fait intervenir des systèmes transporteurs spécifiques des tissus qui sont partiellement dépendants de l'insuline, et peut être influencée par l'alimentation, l'état nutritionnel et l'existence de diabète sucré. Chez les patients diabétiques, on constate une diminution de l'incorporation de fludésoxyglucose (^{18}F) dans les cellules suite à des altérations de la distribution tissulaire et du métabolisme du glucose.

Le fludésoxyglucose (^{18}F) est transporté à travers la membrane cellulaire, de manière analogue à celle du glucose, mais ne subit que la première étape de la glycolyse aboutissant à la formation de fludésoxyglucose (^{18}F)-6-phosphate qui reste piégé dans la cellule et n'est plus métabolisé. En raison de la lente déphosphorylation ultérieure par les phosphatases intracellulaires, le fludésoxyglucose (^{18}F)-6-phosphate persiste dans les tissus pendant plusieurs heures (mécanisme d'emprisonnement).

Le fludésoxyglucose (^{18}F) traverse la barrière hémato-encéphalique. Environ 7 % de la dose injectée est accumulée dans le cerveau 80 à 100 minutes après l'injection. Les foyers épileptogènes présentent une réduction du métabolisme du glucose entre les crises.

Environ 3 % de l'activité injectée est incorporée par le myocarde dans les 40 minutes. La distribution du fludésoxyglucose (^{18}F) dans le cœur sain est généralement homogène. Cependant, des variations régionales pouvant atteindre 15 % sont décrites au niveau du septum interventriculaire. Pendant et après une ischémie myocardique réversible, on observe une augmentation de l'incorporation de glucose dans les cellules myocardiques.

0,3 % et de 0,9 à 2,4 % de l'activité injectée s'accumulent respectivement au niveau du pancréas et des poumons.

Le fludésoxyglucose (^{18}F) se fixe également, plus faiblement, au niveau des muscles oculaires, du pharynx et de l'intestin. Une fixation musculaire peut être notée en cas d'effort récent ou en cas de tension musculaire au cours de l'examen.

Élimination

L'élimination du fludésoxyglucose (^{18}F) est essentiellement rénale, avec 20% de l'activité excrétée dans les urines dans les 2 heures suivant l'injection.

La fixation dans le parenchyme rénal est faible; cependant, du fait de l'élimination rénale du fludésoxyglucose (^{18}F), tout le système urinaire, et surtout la vessie, présente une activité importante.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité sur les souris et les rats ont démontré qu'aucun décès n'a été observé avec une injection intraveineuse unique de 0,0002 mg/kg.

La toxicité avec des administrations répétées n'a pas été étudiée, en raison du fait que le fludésoxyglucose (^{18}F) est administré par injection unique. Ce produit pharmaceutique n'est pas administré de façon régulière ou continue.

Aucune étude de mutagénicité et de cancérogénicité sur le long terme n'a été réalisée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium 9 mg/mL

Ethanol

Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

14 heures à compter de l'heure de fabrication.

La date et l'heure de péremption sont reportées sur le conditionnement et sur le flacon.

Après le premier prélèvement, conserver à une température ne dépassant pas 25°C et utiliser dans les 12 heures sans dépasser l'heure de péremption.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver dans l'emballage d'origine.

Le stockage des produits radiopharmaceutiques doit être effectué conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

Pour les conditions de conservation du médicament après premier prélèvement, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 15 mL en verre incolore, type I de la Pharmacopée Européenne, fermé par un bouchon chlorobutylé en téflon et scellé par une capsule en aluminium.

Présentation : 1 flacon multidose contenant de 0,5 à 10 mL de solution, correspondant à une activité de 90 à 1850 MBq aux date et heure de calibration.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans des services agréés. 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.

Des précautions appropriées d'asepsie doivent être respectées.

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, il faut prendre des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

Tout produit pharmaceutique non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CURIUM INTERNATIONAL

BOULEVARD BISCHOFFSHEIM 39 BOITE 4
1000 BRUXELLES – BELGIQUE

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

1496/04/06/0038

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

Date de la première autorisation : 15/06/2004

Date du dernier renouvellement : 15/07/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2023

11. DOSIMETRIE

Les données ci-dessous proviennent de la publication n° 106 de la CIPR.

ORGANE	Dose absorbée d'activité injectée (mGy/MBq)				
	adulte	15ans	10ans	5ans	1an
Surrénales	0,012	0,016	0,024	0,039	0,071
Vessie	0,13	0,16	0,25	0,34	0,47
Surfaces osseuses	0,011	0,016	0,022	0,034	0,064
Cerveau	0,038	0,039	0,041	0,046	0,063
Seins	0,0088	0,011	0,018	0,029	0,056
Vésicule biliaire	0,013	0,016	0,024	0,037	0,070
Estomac	0,011	0,014	0,022	0,035	0,067
Intestin grêle	0,012	0,016	0,025	0,040	0,073
Côlon	0,013	0,016	0,025	0,039	0,070
Côlon ascendant	0,012	0,015	0,024	0,038	0,070
Côlon descendant	0,014	0,017	0,027	0,041	0,070
Cœur	0,067	0,087	0,13	0,21	0,38
Reins	0,017	0,021	0,029	0,045	0,078
Foie	0,021	0,028	0,042	0,063	0,12
Poumons	0,020	0,029	0,041	0,062	0,12
Muscles	0,010	0,013	0,020	0,033	0,062
Oesophage	0,012	0,015	0,022	0,035	0,066
Ovaires	0,014	0,018	0,027	0,043	0,076
Pancréas	0,013	0,016	0,026	0,040	0,076
Moelle rouge	0,011	0,014	0,021	0,032	0,059
Peau	0,0078	0,0096	0,015	0,026	0,050
Rate	0,011	0,014	0,021	0,035	0,066
Testicules	0,011	0,014	0,024	0,037	0,066
Thymus	0,012	0,015	0,022	0,035	0,066
Thyroïde	0,010	0,013	0,021	0,034	0,065
Utérus	0,018	0,022	0,036	0,054	0,090
Autres organes	0,012	0,015	0,024	0,038	0,064
Dose efficace (mSv/MBq)	0,019	0,024	0,037	0,056	0,095

La dose efficace résultant de l'administration de l'activité maximale recommandée de 400 MBq de fludésoxyglucose (^{18}F) chez un individu de 70 kg est d'environ 7,6 mSv. Pour une activité administrée de 400 MBq, les doses de radiations délivrées aux organes critiques, vessie, cœur et cerveau, sont respectivement de 52 mGy, 27 mGy et 15 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Méthode de préparation

Avant utilisation, le conditionnement doit être vérifié et l'activité mesurée à l'aide d'un activimètre.

Le médicament peut être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL.

Les prélèvements doivent être effectués dans les conditions d'asepsie. Le flacon ne doit pas être ouvert avant d'avoir désinfecté le bouchon, la solution doit être prélevée à travers le bouchon à l'aide d'une seringue monodose stérile à usage unique, munie d'une protection appropriée et d'une aiguille stérile, ou à l'aide d'un système automatisé 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 dépourvues de particules visibles pourront être utilisées.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de {Nom de l'état membre/Agence}.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

(¹⁸F) Fludeoxyglucose Curium 185 MBq/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 185 MBq (¹⁸F) Fludeoxyglucose zum Kalibrierzeitpunkt.

Die Aktivität pro Durchstechflasche liegt zwischen 90 MBq und 1850 MBq zum Kalibrierzeitpunkt.

(¹⁸F) Fluor zerfällt mit einer Halbwertszeit von 110 Minuten in stabilen [¹⁸O] Sauerstoff, indem es Positronenstrahlung mit einer maximalen Energie von 634 keV, gefolgt von einer Photonenvernichtungsstrahlung von 511 keV, emittiert.

Sonstiger Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml (¹⁸F) Fludeoxyglucose enthält 9 mg Natriumchlorid und weniger als 4 mg Ethanol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose oder leicht gelbliche Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

(¹⁸F) Fludeoxyglucose ist indiziert für die Anwendung mit der Positronenemissionstomographie (PET) bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen.

Onkologie

Bei Patienten, die sich onkologischen diagnostischen Verfahren unterziehen, zur Beschreibung von Funktion oder Erkrankungen, bei denen eine verstärkte Glucoseaufnahme in spezifische Organe oder Gewebe das diagnostische Ziel ist. Die folgenden Indikationen sind ausreichend dokumentiert (siehe auch Abschnitt 4.4):

Diagnose:

- Charakterisierung von solitären Lungenrundherden
- Detektion von Krebserkrankungen unbekannten Ursprungs, erkannt z. B. anhand zervikaler Adenopathie, Leber- oder Knochenmetastasen
- Charakterisierung von Pankreastumoren

Bestimmung des Tumorstadiums:

- Kopf- und Halstumore, einschließlich Unterstützung bei einer gezielten Biopsie
- primäres Lungenkarzinom
- lokal fortgeschrittener Brustkrebs
- Ösophaguskarzinom
- Pankreaskarzinome
- Kolonkarzinom, insbesondere zur Stadienbestimmung bei Rezidiven
- maligne Lymphome
- maligne Melanome, Breslow-Stadium > 1,5 mm oder Lymphknotenbefall bei der Erstdiagnose

Überwachung des therapeutischen Ansprechens:

- maligne Lymphome
- Kopf- und Halstumore

Detektion bei begründetem Verdacht auf Rezidive:

- Gliom mit hohem Malignitätsgrad (III oder IV)
- Kopf- und Halstumore
- Schilddrüsenkarzinom (nicht-medullär): Patienten mit erhöhtem Thyreoglobulinspiegel im Serum und negativem Befund bei Ganzkörperszintigraphie mit radioaktivem Iod
- primäres Lungenkarzinom
- Brustkrebs
- Pankreaskarzinome
- Kolonkarzinom
- Ovarialkarzinom
- maligne Lymphome
- maligne Melanome.

Kardiologie

Bei der kardiologischen Indikation ist das diagnostische Ziel die Darstellung vitalen Myokardgewebes, das Glucose aufnimmt aber minderdurchblutet ist, was im Vorfeld mit geeigneten bildgebenden Verfahren zur Darstellung des Blutflusses zu klären ist.

- Vitalitätsprüfung des Myokards bei Patienten mit stark eingeschränkter Funktion des linken Ventrikels, die Kandidaten für eine Revaskularisation sind, wenn herkömmliche bildgebende Verfahren keinen Aufschluss geben.

Neurologie

In der neurologischen Indikation ist das diagnostische Ziel der interiktale Glucose-Hypometabolismus.

- Lokalisierung von Epilepsieherden in der prächirurgischen Evaluierung der partiellen temporalen Epilepsie.

Infektiöse und entzündliche Krankheiten

Bei infektiösen oder entzündlichen Krankheiten sind Gewebe oder Strukturen mit einer anormalen Anzahl aktivierter Leukozyten die diagnostischen Ziele.

Bei infektiösen oder entzündlichen Krankheiten sind die folgenden Indikationen ausreichend dokumentiert:

Lokalisation anormaler Herde zur Unterstützung der ätiologischen Diagnose bei Fieber mit unbekannter Ursache

Diagnose von Infektionskrankheiten bei:

- vermuteter chronischer Infektion der Knochen und/oder angrenzenden Strukturen: Osteomyelitis, Spondylitis, Spondylodiszitis oder Osteitis einschließlich vorhandenen Metallimplantaten
- Diabetikern mit Verdacht auf neuropathische Arthropathie (Charcot-Fuß), Osteomyelitis und/oder Infektion der Weichteile
- Schmerzhaftes Hüftprothese
- Gefäßprothese
- Fieber bei einem AIDS-Patienten
- Nachweis von septisch-metastatischen Herden bei Bakteriämie oder Endokarditis (siehe auch Abschnitt 4.4).

Nachweis einer Ausbreitung der Entzündung bei:

- Sarkoidose
- entzündlicher Darmerkrankung
- Vaskulitis mit Beteiligung der großen Gefäße

Nachsorge:

Inoperable alveoläre Echinokokkose zum Nachweis aktiver Lokalisationen des Parasiten während einer medizinischen Behandlung und nach Behandlungsende.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Patienten

Die empfohlene Aktivität bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg beträgt 100–400 MBq (diese Aktivität muss je nach Körpergewicht des Patienten, der Art der verwendeten Kamera und dem Aufnahmemodus angepasst werden); sie wird durch direkte intravenöse Injektion verabreicht.

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Eine sorgfältige Abwägung der anzuwendenden Aktivität ist erforderlich, da bei diesen Patienten die Möglichkeit einer erhöhten Strahlenexposition besteht.

Umfassende Studien zu Dosisbereich und -anpassung wurden bei normalen und speziellen Patientengruppen mit diesem Arzneimittel nicht durchgeführt. Die Pharmakokinetik von (¹⁸F) Fludeoxyglucose bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht bestimmt.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sollte unter Berücksichtigung der klinischen Anforderungen und einer Beurteilung des Nutzen-Risiko-Profiles bei dieser Patientengruppe sorgfältig abgewogen werden. Die bei Kindern und Jugendlichen zu verabreichenden Aktivitäten können gemäß den Empfehlungen der Dosierungskarte der European Association of Nuclear Medicine (EANM) berechnet werden; die bei Kindern und Jugendlichen zu verabreichende Aktivität kann durch Multiplikation einer Baseline-Aktivität (für Berechnungszwecke) mit einem vom Körpergewicht abhängigen Faktor, der in der Tabelle unten aufgeführt ist, berechnet werden.

$$A[\text{MBq}]_{\text{Verabreicht}} = \text{Baseline-Aktivität} \times \text{Faktor}$$

Die Baseline-Aktivität für die 2D-Bildgebung beträgt 25,9 MBq, für die 3D-Bildgebung 14,0 MBq (bei Kindern empfohlen).

Gewicht [kg]	Faktor	Gewicht [kg]	Faktor	Gewicht [kg]	Faktor
3	1	22	5,29	42	9,14
4	1,14	24	5,71	44	9,57
6	1,71	26	6,14	46	10,00
8	2,14	28	6,43	48	10,29
10	2,71	30	6,86	50	10,71
12	3,14	32	7,29	52-54	11,29
14	3,57	34	7,72	56-58	12,00
16	4,00	36	8,00	60-62	12,71
18	4,43	38	8,43	64-66	13,43
20	4,86	40	8,86	68	14,00

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.
Zur Mehrfachentnahme.

Die Aktivität von (¹⁸F)Fludeoxyglucose ist unmittelbar vor der Injektion mit dem Aktivimeter zu messen.

Die Injektion von (¹⁸F) Fludeoxyglucose muss intravenös erfolgen, um eine Bestrahlung infolge lokaler Extravasate sowie Artefakte in der Bildgebung zu vermeiden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.
Zur Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

Bildaufnahme

Die Emissionsscans werden gewöhnlich 45–60 Minuten nach der Injektion von (¹⁸F) Fludeoxyglucose begonnen. Eine für die Bildstatistik ausreichende Restaktivität vorausgesetzt, kann die (¹⁸F) Fludeoxyglucose-PET auch bis zu zwei oder drei Stunden nach der Verabreichung durchgeführt werden, wodurch die Hintergrundaktivität verringert wird.

Bei Bedarf können weitere PET-Untersuchungen mit (¹⁸F) Fludeoxyglucose innerhalb eines kurzen Zeitraums durchgeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Potenzial für Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktische Reaktionen

Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktischen Reaktionen muss die Verabreichung des Arzneimittels sofort abgebrochen werden. Falls erforderlich, ist eine intravenöse Behandlung einzuleiten. Um sofortige Notfallmaßnahmen ergreifen zu können, müssen die erforderlichen Arzneimittel sowie die entsprechende Notfallausrüstung (z. B. Endotrachealtubus und Beatmungsgerät) griffbereit sein.

Individuelles Nutzen-Risiko-Verhältnis

Die Strahlenexposition muss bei jedem Patienten durch den erwarteten Nutzen gerechtfertigt sein. Die zu verabreichende Aktivität darf nicht höher bemessen werden als für den Erhalt der diagnostischen Information erforderlich ist.

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Aufgrund der überwiegend renalen Ausscheidung von (¹⁸F) Fludeoxyglucose ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine sorgfältige Abwägung des Nutzens/Risiko-Verhältnisses erforderlich, da die Strahlenexposition potenziell erhöht sein kann. Die Aktivität sollte gegebenenfalls angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Angaben zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2 oder 5.1.

Da die effektive Dosis pro MBq höher ist als bei Erwachsenen, ist eine besonders sorgfältige Indikationsstellung erforderlich (siehe Abschnitt 11).

Vorbereitung des Patienten

Bei der Verabreichung von (¹⁸F) Fludeoxyglucose Curium soll der Patient hinreichend hydriert sein und seit mindestens vier Stunden nichts gegessen haben, um eine maximale Aktivität im Untersuchungsgebiet zu erreichen, da die Aufnahmekapazität der Zellen für Glucose begrenzt ist („Sättigungskinetik“). Die Flüssigkeitszufuhr ist nicht zu begrenzen (glucosehaltige Getränke müssen vermieden werden).

Um die bestmögliche Bildqualität zu erzielen und die Strahlenexposition der Harnblase zu vermindern, sind Patienten dazu anzuhalten, vor und nach der Bildakquisition ausreichend Flüssigkeit zu sich zu nehmen und ihre Blase zu entleeren.

- Onkologie, Neurologie und Infektionskrankheiten

Um eine Hyperfixation des Tracers im Muskel zu vermeiden, sollte den Patienten empfohlen werden, vor der Untersuchung schwere körperliche Anstrengung zu vermeiden und zwischen der Injektion und der Untersuchung und während der Bildakquisition zu ruhen (die Patienten sollen bequem liegen und weder lesen noch sprechen).

Der zerebrale Glucosestoffwechsel ist von der Gehirnaktivität abhängig. Deshalb sind neurologische Untersuchungen nach einer Ruhephase in einem abgedunkelten Raum mit geringem Geräuschpegel durchzuführen.

Vor der Injektion ist eine Blutglucose-Bestimmung durchzuführen, da eine Hyperglykämie zu einer verminderten Sensitivität von (¹⁸F) Fludeoxyglucose Curium führen kann, insbesondere wenn der Blutzuckerspiegel über 8 mmol/l liegt. Ebenso ist die PET mit (¹⁸F) Fludeoxyglucose bei Patienten mit nichteingestelltem Diabetes mellitus zu vermeiden.

- Kardiologie

Da die Glucoseaufnahme im Myokard ein insulinabhängiger Vorgang ist, wird für eine Herz-PET eine Glucosebelastung mit 50 g etwa eine Stunde vor der Verabreichung von (¹⁸F) Fludeoxyglucose Curium empfohlen. Alternativ kann, insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus, der Blutzuckerspiegel bei Bedarf auch durch eine kombinierte Insulin- und Glucoseinfusion (Insulin/Glucose-Clamp-Technik) eingestellt werden.

Auswertung der mit (¹⁸F) Fludeoxyglucose erzeugten PET-Bilder

Bei der Untersuchung entzündlicher Darmerkrankungen wurde die diagnostische Leistung von (¹⁸F) Fludeoxyglucose nicht direkt mit der einer Szintigraphie unter Anwendung markierter Leukozyten verglichen, die vor einer (¹⁸F) Fludeoxyglucose-PET bzw. nach einer nicht eindeutigen (¹⁸F) Fludeoxyglucose-PET indiziert sein kann.

Infektiöse und/oder entzündliche Krankheiten sowie regenerative Prozesse nach Operationen können zu einer signifikant erhöhten (^{18}F) Fludeoxyglucose-Aufnahme und somit zu falsch positiven Ergebnissen führen, wenn die (^{18}F) Fludeoxyglucose-PET nicht zum Nachweis infektiöser oder entzündlicher Läsionen durchgeführt wird. In Fällen, in denen es aufgrund einer Krebserkrankung, infektiösen oder entzündlichen Krankheit zu einer Akkumulation von (^{18}F) Fludeoxyglucose kommen kann, können zusätzliche diagnostische Methoden zur Bestimmung der ursächlichen pathologischen Veränderungen erforderlich sein, um die mittels PET unter Anwendung von (^{18}F) Fludeoxyglucose erhaltenen Informationen zu ergänzen. In einigen Fällen, z. B. zur Bestimmung von Myelomstadien, wird sowohl nach malignen als auch nach infektiösen Herden gesucht; diese können mittels topographischer Kriterien mit hoher Genauigkeit abgegrenzt werden, z. B. wäre die Aufnahme an extramedullären Stellen und/oder Knochen- bzw. Gelenkläsionen für multiple Myelomläsionen untypisch und die identifizierten Fälle würden daher mit einer Infektionskrankheit assoziiert. Es gibt derzeit keine anderen Kriterien, um mittels (^{18}F) Fludeoxyglucose-Bildgebung eine infektiöse von einer entzündlichen Krankheit zu unterscheiden.

Aufgrund der hohen physiologischen Anreicherung von (^{18}F) Fludeoxyglucose im Gehirn, Herz und in den Nieren, wurde PET/CT mit (^{18}F) Fludeoxyglucose nicht für den Nachweis von septisch-metastatischen Herden in diesen Organen untersucht, falls der Patient wegen Bakteriämie oder Endokarditis überwiesen wurde.

In den ersten 2–4 Monaten können falsch positive oder falsch negative PET-Ergebnisse mit (^{18}F) Fludeoxyglucose nach einer Strahlentherapie nicht ausgeschlossen werden. Wenn die klinische Indikation es erfordert, vor Ablauf dieses Zeitraums eine diagnostische PET mit (^{18}F) Fludeoxyglucose durchzuführen, ist der Grund für die vorgezogene PET-Untersuchung mit (^{18}F) Fludeoxyglucose angemessen zu dokumentieren.

Nach einer Chemotherapie ist eine Wartezeit von 4–6 Wochen nach der letzten Behandlung optimal, besonders um falsch negative Resultate zu vermeiden. Wenn die klinische Indikation es erfordert, vor Ablauf dieses Zeitraums eine diagnostische PET mit (^{18}F) Fludeoxyglucose durchzuführen, ist der Grund für die vorgezogene PET-Untersuchung mit (^{18}F) Fludeoxyglucose angemessen zu dokumentieren. Wenn bei einer Chemotherapie der Abstand zwischen den Zyklen kürzer ist als vier Wochen, ist die PET mit (^{18}F) Fludeoxyglucose vor Wiederbeginn eines neuen Zyklus durchzuführen.

Bei geringgradigem Lymphom, Karzinom der unteren Speiseröhre und Verdacht eines rezidivierenden Ovarialkarzinoms sind nur Werte von positiver prognostischer Aussagekraft zu berücksichtigen, da die Sensitivität der PET mit (^{18}F) Fludeoxyglucose hier begrenzt ist.

(^{18}F) Fludeoxyglucose ist nicht für den Nachweis von Gehirnmetastasen geeignet.

Die Genauigkeit der (^{18}F) Fludeoxyglucose PET-Bildgebung ist besser bei der Verwendung eines kombinierten PET/CT Gerätes im Vergleich zu einem ausgewiesenen PET-Systems.

Der Einsatz eines PET-CT-Hybrid-Scanners mit oder ohne CT-Kontrastmittel kann zu Artefakten auf den schwächungskorrigierten PET-Aufnahmen führen.

Nach der Untersuchung

Enger Kontakt mit Kindern und schwangeren Frauen sollte in den ersten 12 Stunden nach der Injektion eingeschränkt werden.

Besondere Warnhinweise

Abhängig vom Zeitpunkt der Verabreichung der Injektion kann der dem Patienten verabreichte Natriumgehalt in manchen Fällen größer als 1 mmol (23 mg) sein. Bei Patienten, die eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, ist dies zu berücksichtigen.

Dieses Arzneimittel enthält Ethanol (Alkohol), weniger als 100mg pro Anwendung.

Hinweise zur Vermeidung von Gefahren für die Umwelt, siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alle Arzneimittel, die den Blutglucosespiegel verändern, können die Sensitivität der Untersuchung beeinträchtigen (z.B. Kortikosteroide, Valproat, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Katecholamine).

Die Verabreichung von koloniestimulierenden Faktoren (CSFs) erhöht die Aufnahme von (^{18}F) Fludeoxyglucose in das Knochenmark und die Leber für mehrere Tage. Dies muss bei der Auswertung von PET-Aufnahmen berücksichtigt werden. Wenn die CSF-Gabe und die PET-Untersuchung mindestens 5 Tage auseinanderliegen, kann diese Interferenz verringert werden.

Die Verabreichung von Glucose und Insulin beeinflusst die Aufnahme von (^{18}F) Fludeoxyglucose in die Zellen. Ein hoher Blutzucker- bzw. niedriger Plasmainsulinspiegel vermindert die Aufnahme von (^{18}F) Fludeoxyglucose in Organe und Tumore.

Es wurden bisher keine formalen Wechselwirkungsstudien zwischen (^{18}F) Fludeoxyglucose und Kontrastmitteln für die Computertomographie durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Ist die Verabreichung eines radioaktiven Arzneimittels bei einer Frau im gebärfähigen Alter geplant, muss stets festgestellt werden, ob eine Schwangerschaft vorliegt. Grundsätzlich muss von einer Schwangerschaft ausgegangen werden, wenn eine Monatsblutung ausbleibt. Bestehen Zweifel hinsichtlich einer möglichen Schwangerschaft (falls eine Monatsblutung ausgeblieben ist, falls die Blutungen sehr unregelmäßig sind usw.) sollten der Patientin alternative Untersuchungsmethoden ohne ionisierende Strahlung angeboten werden (sofern derartige Methoden zur Verfügung stehen).

Schwangerschaft

Bei Radionukliduntersuchungen an schwangeren Frauen kommt es auch zu einer Strahlenexposition des Fötus. Daher dürfen während der Schwangerschaft nur zwingend erforderliche Untersuchungen durchgeführt werden, bei denen der erwartete Nutzen weit größer als das Risiko für die Mutter und das ungeborene Kind ist.

Stillzeit

Bevor einer stillenden Mutter radioaktive Arzneimittel verabreicht werden, sollte die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, die Anwendung des Radionuklids auf einen Zeitpunkt nach dem Abstillen zu verschieben, und es sollte vor dem Hintergrund der Aktivitätsausscheidung in die Muttermilch zudem sorgfältig abgewogen werden, welches radioaktive Arzneimittel am besten geeignet ist. Wenn die Anwendung als notwendig angesehen wird, sollte das Stillen für 12 Stunden unterbrochen und die abgepumpte Milch verworfen werden.

Ein enger Kontakt mit Säuglingen sollte in den ersten 12 Stunden nach der Injektion vermieden werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die nach Systemorganklassen gemäß MedDRA eingeteilten Nebenwirkungen aufgelistet. Die Häufigkeiten werden wie folgt klassifiziert: sehr häufig $\geq 1/10$, häufig von $\geq 1/100$ bis $< 1/10$, gelegentlich von $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$, selten von $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$, sehr selten $< 1/10.000$, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<u>Systemorganklasse</u>	<u>Nebenwirkungen*</u>	<u>Häufigkeit</u>
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit, anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen wie anaphylaktischer Schock, Herzstillstand, Dyspnoe, Bronchospasmus, Angioödem, Hypotonie, Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, Ausschlag makulo-papulös, Urtikaria, Pruritus, Erythem, Dermatitis, Hautreaktion, lokalisiertes Ödem, Gesichtssödem, Husten, Schwellung im Mund, Lippe geschwollen, okuläre Hyperämie, Augenreizung, Augenerkrankung, Übelkeit und Erbrechen	Nicht bekannt

*Nebenwirkungen, die aus Spontanmeldungen stammen.

Überempfindlichkeit kann nicht durch übliche Mittel vorgebeugt werden.

Die Symptome können sofort oder mit einer Latenz von bis zu 10 Tagen auftreten, wobei die mediane Latenz 3 Stunden beträgt. In den meisten Fällen betrug die Latenz 24 Stunden oder weniger.

Überempfindlichkeitsreaktionen reichen von leichten (wie Ausschlag, Pruritus), die eine symptomatische/unterstützende Behandlung erfordern, bis hin zu starken/schweren (Anaphylaxie), die möglicherweise eine Notfallhilfe (Krankenhouseinweisung) erfordern.

Vor der Verabreichung sollten Patienten zu ihren Allergien, ihrer Krankengeschichte und zur aktuellen Medikation befragt werden. Eine erneute Einnahme des Arzneimittels birgt das Risiko einer wiederkehrenden Reaktion.

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Da die effektive Strahlendosis bei Gabe der maximalen empfohlenen Aktivität von 400 MBq bei 7,6 mSv liegt, sind diese Effekte mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über:

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
anzuzeigen.

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Strahlenüberdosierung mit (^{18}F) Fludeoxyglucose sollte die vom Patienten absorbierte Dosis, sofern möglich, durch Erhöhung der Ausscheidung des Radionuklids aus dem Körper mittels forcierter Diurese und häufiger Blasenentleerung reduziert werden. Es kann hilfreich sein, die verabreichte effektive Strahlendosis zu schätzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiodiagnostikum, Andere Radiodiagnostika zur Tumorerkennung.
ATC-Code : V09IX04

Pharmakodynamische Wirkungen

In den für diagnostische Untersuchungen empfohlenen chemischen Konzentrationen und Aktivitäten scheint (^{18}F) Fludeoxyglucose Curium keine pharmakodynamischen Wirkungen zu entfalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

(^{18}F) Fludeoxyglucose ist ein Glucoseanalogon, das in allen Zellen akkumuliert wird, deren primäre Energiequelle Glucose ist. (^{18}F) Fludeoxyglucose wird insbesondere auch in Tumoren mit hohem Glucoseumsatz akkumuliert.

Nach intravenöser Injektion ist das pharmakokinetische Profil von (^{18}F) Fludeoxyglucose im Gefäßkompartiment biexponentiell; es hat eine Verteilungszeit von 1 Minute und eine Eliminationszeit von ca. 12 Minuten.

Bei gesunden Personen verteilt sich (^{18}F) Fludeoxyglucose weitläufig im Körper, insbesondere in Gehirn und Herz sowie in geringerem Maße in Lunge und Leber.

Aufnahme durch Organe

Die zelluläre Aufnahme von (^{18}F) Fludeoxyglucose erfolgt durch gewebespezifische Transportsysteme, die teilweise insulinabhängig sind und daher durch Nahrungsaufnahme, Ernährungszustand sowie bestehendem Diabetes mellitus beeinflusst werden. Bei Diabetespatienten ist die Aufnahme von (^{18}F) Fludeoxyglucose in die Zellen aufgrund der Veränderungen in Gewebsverteilung und Glucosestoffwechsel gestört.

(^{18}F) Fludeoxyglucose wird ähnlich wie Glucose über die Zellmembran transportiert, durchläuft aber nur den ersten Schritt der Glykolyse, der zur Bildung von (^{18}F) Fludeoxyglucose-6-phosphat führt, das in den Tumorzellen eingeschlossen bleibt und nicht weiter metabolisiert wird. Da die nachfolgende Dephosphorylierung durch intrazelluläre Phosphatasen sehr langsam abläuft, verbleibt das (^{18}F) Fludeoxyglucose-6-phosphat über mehrere Stunden im Gewebe (Trapping-Mechanismus).

(^{18}F) Fludeoxyglucose passiert die Blut-Hirn-Schranke. Rund 7 % der injizierten Dosis werden innerhalb von 80-100 Minuten nach der Injektion im Gehirn akkumuliert. Epilepsieherde weisen in den anfallsfreien Phasen einen verminderten Glucosestoffwechsel auf.

Rund 3 % der injizierten Aktivität werden innerhalb von 40 Minuten vom Myokard aufgenommen. Die Verteilung von (^{18}F) Fludeoxyglucose im gesunden Herzen ist vorwiegend homogen; es werden jedoch regionale Unterschiede von bis zu 15 % für die Kammerscheidewand beschrieben. Während und nach einer reversiblen Myokardischämie steigt die Glucoseaufnahme in den Herzmuskelzellen an.

0,3 % bzw. 0,9-2,4 % der injizierten Aktivität reichern sich in Pankreas und Lunge an.

In geringerem Maße wird (^{18}F) Fludeoxyglucose außerdem an den Augenmuskel, den Pharynx und den Darm gebunden. Bei vorausgehender körperlicher Anstrengung und muskulärer Betätigung während der Untersuchung kann es zur Bindung an Muskeln kommen.

Elimination

Die Elimination von (^{18}F) Fludeoxyglucose erfolgt überwiegend renal, wobei 20 % der Aktivität zwei Stunden nach der Injektion mit dem Urin ausgeschieden sind.

Die Bindung an das Nierenparenchym ist schwach, aber aufgrund der renalen Ausscheidung von (^{18}F) Fludeoxyglucose weisen die gesamten Harnwege, insbesondere die Blase, eine erhöhte Aktivität auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Studien an Mäusen und Ratten konnten bei einer einmaligen intravenösen Injektion von 0,0002 mg/kg keine Todesfälle beobachtet werden. Die Toxizität nach Mehrfachgabe wurde nicht untersucht, da (^{18}F) Fludeoxyglucose nur als einmalige Dosis verabreicht wird.

Dieses Arzneimittel ist nicht für eine regelmäßige oder kontinuierliche Anwendung vorgesehen.

Mutagenitätsstudien und Langzeit-Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid 9 mg/ml
Ethanol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

14 Stunden nach Herstellung.

Datum und Uhrzeit des Verfalls sind auf der äußeren Verpackung und auf der Durchstechflasche angegeben.

Nach der ersten Entnahme nicht über 25 °C lagern und innerhalb von 12 Stunden ohne Überschreitung der Verfallzeit anwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Aufbewahrung radioaktiver Arzneimittel muss in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe erfolgen.

Für Lagerungsbedingungen nach der ersten Entnahme siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15 ml Durchstechflasche, Typ-I-Glas, farblos, verschlossen mit einem Teflon-Chlorobutyl-Stopfen und einem Aluminiumschnappdeckel.

Packungsgröße: 1 Multidosis-Durchstechflasche enthält 0,5 bis 10 ml Lösung, (entsprechend 90 bis 1850 MBq zum Kalibrierzeitpunkt)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür vorgesehenen klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Empfang, Aufbewahrung, Handhabung, Transport und Entsorgung unterliegen den Bestimmungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörde.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Vorkehrungen zum Schutz vor ionisierenden Strahlen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Angemessene aseptische Vorsichtsmaßnahmen müssen eingehalten werden.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln setzt andere Personen Risiken durch externe Strahlung oder Kontamination durch Urin, Erbrochenes etc. aus. Daher müssen Strahlenschutzmaßnahmen gemäß den nationalen Vorschriften eingehalten werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CURIUM INTERNATIONAL

Boulevard Bischoffsheim 39 boîte 4
1000 Bruxelles - BELGIEN

8. ZULASSUNGSNUMMER

1496/04/06/0038

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15/06/2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung : 15/07/2014

10. STAND DER INFORMATION

12/2023

11. DOSIMETRIE

Die nachfolgend aufgeführten Daten stammen aus der ICRP-Publikation 106.

ORGAN	ABSORBIERTE DOSIS PRO EINHEIT INJIZIERTER RADIOAKTIVITÄT (mGy/MBq)				
	Erwachsene	15-Jahre	10-Jahre	5-Jahre	1-Jahr
Nebennieren	0,012	0,016	0,024	0,039	0,071
Blase	0,13	0,16	0,25	0,34	0,47
Knochenoberfläche	0,011	0,016	0,022	0,034	0,064
Gehirn	0,038	0,039	0,041	0,046	0,063
Brust	0,0088	0,011	0,018	0,029	0,056
Gallenblase	0,013	0,016	0,024	0,037	0,070
Gastrointestinaltrakt					
Magen	0,011	0,014	0,022	0,035	0,067
Dünndarm	0,012	0,016	0,025	0,040	0,073
Kolon	0,013	0,016	0,025	0,039	0,070
- oberer Anteil	0,012	0,015	0,024	0,038	0,070
- unterer Anteil	0,014	0,017	0,027	0,041	0,070
Herz	0,067	0,087	0,13	0,21	0,38
Nieren	0,017	0,021	0,029	0,045	0,078
Leber	0,021	0,028	0,042	0,063	0,12
Lungen	0,020	0,029	0,041	0,062	0,12
Muskeln	0,010	0,013	0,020	0,0334	0,062
Ösophagus	0,012	0,015	0,022	0,035	0,066
Ovarien	0,014	0,018	0,027	0,0434	0,076
Pankreas	0,013	0,016	0,026	0,040	0,076
rotes Knochenmark	0,011	0,014	0,021	0,032	0,059
Haut	0,0078	0,0096	0,015	0,026	0,050
Milz	0,011	0,014	0,021	0,035	0,066
Testes	0,011	0,014	0,024	0,037	0,066
Thymus	0,012	0,015	0,022	0,035	0,066
Schilddrüse	0,010	0,013	0,021	0,034	0,065
Uterus	0,018	0,022	0,036	0,054	0,090
Sonstige Organe	0,012	0,015	0,024	0,038	0,064
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,019	0,024	0,037	0,056	0,095

Die effektive Dosis beträgt etwa 7,6 mSv nach Anwendung der maximal empfohlenen Aktivität von 400 MBq (^{18}F) Fludeoxyglucose bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg.

Bei der Aktivität von 400 MBq werden folgende typischen Strahlendosen an die kritischen Organe abgegeben: Blase: 52 mGy, Herz: 27 mGy und Gehirn: 15 mGy.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Zubereitung

Vor der Anwendung muss die Verpackung überprüft und die Aktivität mit einem Aktivimeter gemessen werden.

Das Arzneimittel kann mit 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) verdünnt werden.

Das Aufziehen muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Die Durchstechflaschen dürfen erst nach Desinfektion des Stopfens geöffnet werden; die Lösung muss mit einer Einmalspritze mit einer geeigneten Schutzabschirmung und einer sterilen Einmalnadel über den Stopfen oder unter Einsatz eines zulässigen automatischen Applikationssystems entnommen werden.

Wenn diese Durchstechflasche beschädigt ist, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.

Qualitätskontrolle

Die Lösung muss vor der Verwendung visuell geprüft werden. Nur klare Lösungen frei von sichtbaren Partikeln dürfen verwendet werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten {Name des Mitgliedstaates/Agentur} verfügbar.