SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fludeoxyglucose (^{18}F)-Curium, 185 MBq/ml oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 185 MBq fludeoxyglucose (^{18}F) op de datum en het tijdstip van kalibratie.
De activiteit per injectieflacon varieert van 90 MBq tot 1850 MBq op de datum en het tijdstip van kalibratie.

Fluor (^{18}F) vervalt tot stabiele zuurstof (^{18}O) met een halfwaardetijd van 110 minuten door positronemissie met een maximum energie van 634 keV, gevolgd door annihilatiestraling waarbij fotonen vrijkomen van 511keV.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke ml fludeoxyglucose (^{18}F) bevat 9 mg natriumchloride en minder dan 4 mg ethanol.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Heldere, kleurloze of lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.
Fludeoxyglucose (^{18}F) is geïndiceerd voor gebruik met positronemissietomografie (PET) bij volwassenen en kinderen.

Oncologie
Bij patiënten die oncologische diagnostische onderzoeken ondergaan die een functie of ziekten beschrijven waarbij een versterkte glucose-instroom in specifieke organen of weefsels het diagnostische doelwit is. De volgende indicaties zijn voldoende gedocumenteerd (zie ook rubriek 4.4):
Diagnose:
- Karakterisering van solitaire longnoduli
- Detectie van kanker met onbekende oorsprong, bijvoorbeeld ontdekt door cervicale adenopathie, lever- of botmetastasen
- Karakterisering van een pancreastumor

Ter bepaling van het stadium:
- Kanker van het hoofd- en halsgebied inclusief ondersteuning bij biopsiegeleiding
- Primaire longkanker
- Lokaal gevorderde borstkanker
- Slokdarmkanker
- Pancreascarcinoom
- Colorectale kanker, met name bij de stadiumbepaling van recidieven
- Maligne lymfoom
- Maligne melanoom, Breslow > 1,5 mm of lymfekliermetastase bij eerste diagnose

Volgen van de therapeutische respons:
- Maligne lymfoom
- Kanker van het hoofd- en halsgebied

Detectie in geval van een redelijk vermoeden van recidive:
- Glioom met een hoge maligniteitsgraad (III of IV)
- Kanker van het hoofd- en halsgebied
- Schildklierkanker (niet-medullair): patiënten met verhoogde serumspiegels van thyroglobuline en een negatief totaal lichaamsscintigram met radioactief jodium
- Primaire longkanker
- Borstkanker
- Pancreascarcinoom
- Colorectale kanker
- Ovariumkanker
- Maligne lymfoom
- Maligne melanoom.

Cardiologie
Bij de cardiologische indicatie is het diagnostische doelwit vitaal myocardweefsel dat glucose opneemt, maar onvoldoende wordt doorbloed (hypoperfusie), wat van te voren met behulp van de juiste beeldvormende technieken om de bloedstroom te meten moet worden vastgesteld.
- Beoordeling van myocardiale vitaliteit bij patiënten met ernstig gestoorde linkerventrikelfunctie die kandidaat zijn voor revascularisatie wanneer conventionele beeldvormende technieken geen resultaat opleveren.

Neurologie
Bij de neurologische indicatie is het interictale glucosehypometabolisme het diagnostische doelwit.
- Lokalisatie van epileptogene foci bij de pre-operatieve beoordeling van partiële temporale epilepsie.

Infectie- of ontstekingsziekten
Bij infectie- of ontstekingsziekten is de diagnose gericht op het zoeken naar weefsels of structuren met afwijkende aantallen geactiveerde witte bloedcellen.
Bij infectie- of ontstekingsziekten zijn de volgende indicaties voldoende gedocumenteerd:

Lokalisatie van afwijkende foci als leidraad bij de etiologische diagnose in geval van koorts met onbekende oorzaak.

Diagnose van infectie in geval van:

- Vermoede chronische infectie van bot en/of naastliggende structuren: osteomyelitis, spondilitis, discitis of osteïtis, ook in aanwezigheid van metaalbevattende implantaten
- Diabetespatiënten met een vermoed charcotgewricht van de voet, osteomyelitis en/of infectie van weke delen
- Pijnlijke heupprothese
- Vaatprothese
- Koorts bij een aidspatiënt
- Detectie van septische metastatische foci in geval van bacteriëmie of endocarditis (zie ook rubriek 4.4)

Detectie van de uitgebreidheid van ontsteking in geval van:

- Sarcoïdose
- Inflammatoire darmziekte (IBD)
- Vasculitis met betrokkenheid van de grote bloedvaten

Follow-up van de behandeling:
Niet-resectabele alveolaire echinococcose, bij het zoeken naar actieve lokalisaties van de parasiet tijdens medische behandeling en na het stoppen met de behandeling.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en ouderen
De aanbevolen activiteit voor een volwassene van 70 kg is 100 tot 400 MBq (deze activiteit moet worden aangepast op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt, het gebruikte type camera en de acquisitiemethode), toegediend door rechtstreekse intraveneuze injectie.

Nier- en leverfunctiestoornissen
De toegediende hoeveelheid activiteit dient zorgvuldig te worden afgewogen, aangezien deze patiënten mogelijk aan een verhoogde hoeveelheid straling worden blootgesteld.

Er is met dit geneesmiddel geen uitgebreid onderzoek uitgevoerd naar dosisbereiken en dosisaanpassingen bij normale en bijzondere populaties. De farmacokinetiek van fludeoxyglucose (^{18}F) is niet vastgesteld bij patiënten met nierfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten
Het gebruik bij kinderen en adolescenten dient zorgvuldig te worden overwogen en moet gebaseerd zijn op klinische behoeften en de afweging van risico's en voordelen bij deze patiëntengroep. De hoeveelheid activiteit die moet worden toegediend aan kinderen en adolescenten kan worden berekend volgens de aanbevelingen van de doseringskaart voor kinderen van de European Association of Nuclear Medicine (EANM); de hoeveelheid activiteit die moet worden toegediend aan kinderen en adolescenten kan worden berekend door een basisactiviteit (voor berekeningsdoeleinden) te vermenigvuldigen met de gewichts-afhankelijke vermenigvuldigingsfactoren die in de onderstaande tabel staan vermeld.

$$A[MBq]_{Toegediend} = \text{Basisactiviteit} \times \text{vermenigvuldigingsfactor}$$

De basisactiviteit bedraagt voor 2D-beeldvorming 25,9 MBq en voor 3D-beeldvorming 14,0 MBq (aanbevolen bij kinderen).

Gewicht [kg]	**Vermenigvuldigingsfactor**	**Gewicht [kg]**	**Vermenigvuldigingsfactor**	**Gewicht [kg]**	**Vermenigvuldigingsfactor**
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

Wijze van toediening
Voor intraveneus gebruik.
Voor meervoudig gebruik.
De activiteit van fludeoxyglucose (^{18}F) moet onmiddellijk vóór injectie met een kalibrator worden bepaald.
De injectie van fludeoxyglucose (^{18}F) moet intraveneus worden toegediend om straling door lokale extravasatie te voorkomen en om beeldvormingsartefacten te voorkomen.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.
Zie rubriek 4.4 voor de voorbereiding van de patiënt.

Beeldacquisitie
De emissiescans worden doorgaans 45 tot 60 minuten na de injectie van fludeoxyglucose (^{18}F) gestart. Mits er voldoende activiteit overblijft voor adequate tellingstatistiek kan een PET-scan met fludeoxyglucose (^{18}F) ook maximaal twee tot drie uur na toediening worden uitgevoerd, waardoor de achtergrondactiviteit wordt gereduceerd.
Indien noodzakelijk kunnen PET-scans met fludeoxyglucose (^{18}F) binnen een korte tijdsperiode worden herhaald.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mogelijke overgevoeligheid of anafylactische reacties
Als zich overgevoeligheids- of anafylactische reacties voordoen, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestaakt en moet er, indien nodig, worden begonnen met een intraveneuze behandeling. Om direct handelen in noodgevallen mogelijk te maken moeten alle noodzakelijke geneesmiddelen en apparatuur, zoals endotracheale tubes en beademingsapparatuur, direct voorhanden zijn.

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.

Nier- en leverfunctiestoornissen
Aangezien fludeoxyglucose (^{18}F) voor een belangrijk deel via de nieren wordt uitgescheiden, moet bij patiënten met een verminderde nierfunctie een zorgvuldige afweging worden gemaakt tussen de voordelen en risico's voor deze patiënten, omdat de stralingsblootstelling mogelijk hoger kan zijn. Indien nodig dient de activiteit te worden aangepast.

Pediatrische patiënten
Zie voor informatie over het gebruik bij pediatrische patiënten rubriek 4.2 of rubriek 5.1.
De indicatie dient zorgvuldig te worden overwogen, aangezien de effectieve dosis per MBq hoger is dan bij volwassenen (zie rubriek 11).

Voorbereiding van de patiënt
Voor een maximale doelactiviteit moet fludeoxyglucose (^{18}F)-Curium worden toegediend aan voldoende gehydreerde patiënten die minimaal 4 uur hebben gevast, omdat de glucoseopname in de cellen beperkt is ('verzadigingskinetiek'). De hoeveelheid vocht dient niet te worden beperkt (glucosehoudende dranken moeten worden vermeden).
Om opnamen van de beste kwaliteit te verkrijgen en om de stralingsblootstelling van de blaas te verminderen moeten patiënten worden gestimuleerd voldoende te drinken en voor en na het PET-onderzoek de blaas te ledigen.

- *Oncologie en neurologie en infectieziekten*
Om hyperfixatie van de tracer in spierweefsel te voorkomen, is het aan te bevelen dat patiënten voorafgaand aan het onderzoek elke zware lichamelijke inspanning vermijden en rust houden tussen de injectie en het onderzoek en tijdens het maken van de opnamen (patiënten moeten gemakkelijk liggen zonder te lezen of te spreken).
Het cerebrale glucosemetabolisme hangt af van de hersenactiviteit. Neurologische onderzoeken moeten dus worden verricht na een ontspanningsperiode in een verduisterde kamer met weinig achtergrondgeluid.
Vóór toediening moet een bloedglucosebepaling worden uitgevoerd omdat hyperglykemie kan leiden tot een lagere sensitiviteit van fludeoxyglucose (^{18}F)-Curium, in het bijzonder wanneer de glykemie hoger is dan 8 mmol/l. Evenzo dient het gebruik van PET-opnamen met fludeoxyglucose (^{18}F) te worden vermeden bij personen met ongereguleerde diabetes.

- *Cardiologie*
Aangezien de glucoseopname in het myocard insulineafhankelijk is, wordt voor een myocardonderzoek ongeveer 1 uur voor de toediening van fludeoxyglucose (^{18}F)-Curium een glucosebelasting van 50 g aanbevolen. Als alternatief kan bij patiënten met diabetes mellitus de bloedsuikerspiegel zo nodig worden aangepast door een gecombineerde infusie van insuline en glucose (Insuline-glucose-clamp).

Interpretatie van de beelden van de fludeoxyglucose (^{18}F) -positronemissietomografie (FDG-PET)
In het onderzoek naar inflammatoire darmziekten zijn de diagnostische prestaties van fludeoxyglucose (^{18}F) niet rechtstreeks vergeleken met die van een scintigrafie met gelabelde witte bloedcellen. Scintigrafie met gelabelde witte bloedcellen kan vóór een FDG-PET worden geïndiceerd of erna als de FDG-PET geen uitsluitsel geeft.
Infectieuze en/of inflammatoire aandoeningen evenals regeneratieve processen na chirurgie kunnen resulteren in een aanzienlijke opname van fludeoxyglucose (^{18}F) en dus fout-positieve resultaten opleveren, wanneer de fludeoxyglucose (^{18}F) -PET niet wordt uitgevoerd om infectieuze of inflammatoire lesies op te sporen.
In gevallen waarin ophoping van fludeoxyglucose (^{18}F) kan worden veroorzaakt door ofwel kanker, ofwel infectie, ofwel ontsteking, kan het nodig zijn aanvullende diagnostische technieken te gebruiken om de causatieve pathologische verandering vast te stellen, ter completering van de informatie die met fludeoxyglucose (^{18}F) werd verkregen. In sommige situaties, bijvoorbeeld bij stadiëring van myeloom, wordt zowel naar maligne als naar infectieuze foci gezocht. Deze foci kunnen soms van elkaar worden onderscheiden door nauwkeurig rekening te houden met topografische criteria; zo zou opname in extramedullaire sites en/of bot- en gewrichtslesies bijvoorbeeld atypisch zijn voor multipel-myeloomlesies, waardoor op basis van deze opname infectiegerelateerde gevallen konden worden geïdentificeerd. Er zijn momenteel geen andere criteria om infectie en ontsteking te onderscheiden met fludeoxyglucose (^{18}F)-beeldvorming.

Vanwege de hoge fysiologische opname van fludeoxyglucose (^{18}F) in de hersenen, het hart en de nieren, is de PET/CT met fludeoxyglucose (^{18}F) niet beoordeeld op de detectie van septische metastatische foci in deze organen als de patiënt werd doorverwezen vanwege bacteriëmie of endocarditis.
Fout-positieve of fout-negatieve PET- uitslagen met fludeoxyglucose (^{18}F) kunnen na radiotherapie in de eerste 2-4 maanden niet worden uitgesloten. Als de klinische indicatie een vervroegdediagnose door middel van PET met fludeoxyglucose (^{18}F) vereist, moet de reden voor het vervroegde PET met fludeoxyglucose (^{18}F)-onderzoek goed worden onderbouwd.
Een uitstel van minstens 4-6 weken na de laatste toediening van chemotherapie is optimaal, vooral om fout-negatieve uitslagen te vermijden. Als de klinische indicatie een vervroegde diagnose door middel van PET met fludeoxyglucose (^{18}F) vereist, moet de reden voor het vervroegde PET met fludeoxyglucose (^{18}F)-onderzoek goed worden onderbouwd. In geval van chemotherapeutische behandeling met cycli korter dan 4 weken moet het PET met fludeoxyglucose (^{18}F)-onderzoek vlak voor het begin van een nieuwe cyclus worden uitgevoerd.
Bij laaggradig lymfoom, kanker van het onderste deel van de oesofagus en verdenking van recidiverend ovariumcarcinoom dient alleen rekening te worden gehouden met positieve voorspellende waarden vanwege een beperkte sensitiviteit van PET met fludeoxyglucose (^{18}F).
Fludeoxyglucose (^{18}F) is niet effectief bij het opsporen van hersenmetastasen.
De nauwkeurigheid van FDG-PET-beeldvorming is beter als er gebruik wordt gemaakt van een gecombineerde PET/CT-scan in plaats van enkel een PET-camera.
Bij gebruik van een hybride PET-CT-scanner, met of zonder toediening van CT-contrastmedia, kunnen enige artefacten op de PET-beelden aanwezig zijn.

Na de ingreep
Nauw contact met zuigelingen en zwangere vrouwen dient in de eerste 12 uur na de injectie te worden beperkt.

Specifieke waarschuwingen
Afhankelijk van het tijdstip waarop u de injectie toedient, kan de aan de patiënt toegediende hoeveelheid natrium in sommige gevallen groter zijn dan 1 mmol (23 mg).
Hier moeten patiënten met een natriumarm dieet rekening mee houden.
Dit middel bevat ethanol (alcohol), minder dan 100 mg per toediening.

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

Alle geneesmiddelen die de bloedglucosespiegels veranderen, kunnen de sensitiviteit van het onderzoek beïnvloeden (bijv. corticosteroïden, valproaat, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en catecholaminen).
Bij toediening van 'colony stimulating factors' (CSF's) treedt er in het beenmerg en in de milt gedurende enkele dagen een verhoogde opname van fludeoxyglucose (^{18}F) op. Hiermee moet rekening worden gehouden bij de interpretatie van de PET-opnamen. Door tussen de behandeling met CSF-therapie en PET-beeldvorming een interval van minstens 5 dagen aan te houden, kan deze interferentie worden verminderd.
De toediening van glucose en insuline beïnvloedt de instroom van fludeoxyglucose (^{18}F) in de cellen. Zowel bij hoge bloedglucosespiegels als bij lage plasma-insulinespiegels is de instroom van fludeoxyglucose (^{18}F) in organen en tumoren verlaagd.
Er is geen formeel onderzoek naar interacties tussen fludeoxyglucose (^{18}F) en contrastmedia voor computertomografie uitgevoerd.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen
Wanneer toediening van radiofarmaca aan een vruchtbare vrouw wordt beoogd, is het belangrijk om vast te stellen of zij wel of niet zwanger is. Elke vrouw die een menstruatie heeft overgeslagen, moet als zwanger worden beschouwd tot het tegendeel is aangetoond. Bij twijfel over een potentiële zwangerschap (als de vrouw een menstruatie heeft overgeslagen of erg onregelmatig menstrueert, enz.) moeten alternatieve technieken die geen gebruik maken van ioniserende straling (indien beschikbaar) aan de patiënt worden aangeboden.

Zwangerschap
Indien er procedures met radionucliden bij zwangere vrouwen worden uitgevoerd, wordt er ook een stralingsdosis aan de foetus toegediend. Alleen essentiële onderzoeken dienen daarom tijdens de zwangerschap te worden uitgevoerd, wanneer het waarschijnlijke voordeel ruim opweegt tegen het risico voor moeder en foetus.

Borstvoeding
Voor toediening van radiofarmaca aan een moeder die borstvoeding geeft, moet de mogelijkheid worden overwogen de toediening van radionucliden uit te stellen totdat de moeder is gestopt met het geven van borstvoeding. Ook moet worden overwogen wat de beste keuze van radiofarmaca is, waarbij rekening moet worden gehouden met de uitscheiding van activiteit in moedermelk. Indien toediening noodzakelijk wordt geacht, dient het geven van borstvoeding gedurende 12 uur te worden onderbroken en de afgekolfde melk dient te worden weggegooid.
Nauw contact met zuigelingen dient gedurende de eerste 12 uur na de injectie te worden beperkt.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd.

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

Niet van toepassing.

4.8. Bijwerkingen

Tabell met bijwerkingen
De volgende tabel bevat de bijwerkingen gesorteerd op systeem-orgaanklassen volgens MedDRA. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot <1/10), soms (1/1000 tot <1/100), zelden (1/10.000 tot <1/1000), zeer zelden (<1/10.000), frequenties niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

Systeem orgaanklasses (SOC - System Organ Class)	**Bijwerkingen***	**Frequentie**
Immuun systeem aandoeningen	Overgevoeligheid, anafylactische en anafylactoïde reacties zoals anafylactische shock, hartstilstand, dyspneu, bronchospasme, angio-oedeem, hypotensie, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, pruritische huiduitslag, maculo-papulaire huiduitslag, urticaria, pruritus, erytheem, dermatitis, huidreactie, plaatselijk oedeem, oedeem gezicht, hoest, mondzwelling, lipzwelling, oculaire hyperemie, oogirritatie, oogaandoening, misselijkheid en braken	Niet bekend

* Spontane meldingen van bijwerkingen.

Overgevoeligheid is niet te voorkomen met de gebruikelijke middelen.

De symptomen kunnen verschijnen met een latentie variërend van onmiddellijk tot 10 dagen met een mediane latentie van 3 uur. In de meeste gevallen bedroeg de latentie 24 uur of minder.
Overgevoeligheidsreacties variëren van mild (zoals huiduitslag, pruritus) waarvoor symptomatische/ondersteunende behandelingen nodig zijn tot ernstig/hevig (anafylaxie) waarvoor spoedeisende hulp (ziekenhuisopname) nodig kan zijn.
Vóór toediening moeten patiënten gevraagd worden naar hun allergiegeschiedenis, medische voorgeschiedenis en huidige medicatie. Bij herhaalde blootstelling aan het geneesmiddel bestaat het risico op een terugkerende reactie.

Blootstelling aan ioniserende straling is gekoppeld aan inductie van kanker en een potentieel voor het ontstaan van erfelijke afwijkingen. Omdat de effectieve dosis 7,6 mSv bedraagt wanneer de maximale aanbevolen activiteit van 400 MBq wordt toegediend, is de kans dat deze bijwerkingen optreden naar verwachting laag.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

In geval van toediening van een overdosis straling van fludeoxyglucose (^{18}F) 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 legen 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: V09IX04

Farmacodynamische effecten
Bij de chemische concentraties gebruikt voor diagnostisch onderzoek lijkt fludeoxyglucose (^{18}F) geen farmacodynamische activiteit te bezitten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie
Fludeoxyglucose (^{18}F) is een glucose-analogon dat zich ophoopt in alle cellen die glucose als primaire energiebron gebruiken. Fludeoxyglucose (^{18}F) hoopt zich op in tumoren met een hoge glucose-'turnover'.
Na intraveneuze injectie is het farmacokinetische profiel van fludeoxyglucose (^{18}F) in het vasculaire compartiment bi-exponentieel. Het heeft een distributietijd van 1 minuut en een eliminatietijd van ongeveer 12 minuten.
Bij gezonde proefpersonen is fludeoxyglucose (^{18}F) door het hele lichaam gedistribueerd, vooral in de hersenen en het hart, en in mindere mate in de longen en de lever.

Absorptie
De cellulaire opname van fludeoxyglucose (^{18}F) vindt plaats via weefselspecifieke carriersystemen die deels insulineafhankelijk zijn en dus kunnen worden beïnvloed door eten, voedingstoestand en de aanwezigheid van diabetes mellitus. Bij patiënten met diabetes mellitus treedt een verminderde opname van fludeoxyglucose (^{18}F) in de cellen op als gevolg van veranderingen in de weefseldistributie en glucosemetabolisme.
Fludeoxyglucose (^{18}F) wordt op vergelijkbare wijze als glucose over het celmembraan getransporteerd, maar ondergaat alleen de eerste stap van de glycolyse waardoor er fludeoxyglucose (^{18}F) -6-fosfaat ontstaat dat binnen de tumorcellen vastgehouden wordt en niet verder wordt afgebroken.
Aangezien de daaropvolgende defosforylering door intracellulaire fosfatasen langzaam verloopt, wordt fludeoxyglucose (^{18}F)-6-fosfaat gedurende een aantal uren in het weefsel vastgehouden ('trapping').
Fludeoxyglucose (^{18}F) passeert de bloed-hersenbarrière. Ongeveer 7% van de geïnjecteerde dosis wordt in de hersenen binnen 80-100 minuten na injectie geaccumuleerd. Epileptogene foci vertonen een verlaagd glucosemetabolisme in de aanvalsvrije perioden.
Ongeveer 3% van de geïnjecteerde activiteit wordt binnen 40 minuten door het myocard opgenomen. De distributie van fludeoxyglucose (^{18}F) in normaal hartweefsel is voornamelijk homogeen; voor het interventriculaire septum worden echter regionale verschillen tot maximaal 15% beschreven. Tijdens en na reversibele myocardischemie is er sprake van een verhoogde glucoseopname in de myocardiale cel.
0,3% en 0,9-2,4% van de geïnjecteerde activiteit hoopt zich op in pancreas en longen.
Fludeoxyglucose (^{18}F) bindt ook in mindere mate aan oogspieren, farynx en darmen. Binding aan spierweefsel kan worden waargenomen na recente inspanning en in geval van spieractiviteit tijdens het onderzoek.

Eliminatie
Eliminatie van fludeoxyglucose (^{18}F) vindt voornamelijk plaats via de nieren, waarbij 20 % van de activiteit in de 2 uur na injectie in de urine wordt uitgescheiden.
De binding aan het nierparenchym is zwak, maar omdat de eliminatie van fludeoxyglucose (^{18}F) via de nieren verloopt, vertoont het gehele urinewegstelsel, met name de blaas, duidelijke activiteit.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologisch onderzoek bij muizen en ratten heeft aangetoond dat met een enkele intraveneuze injectie van 0,0002 mg geen gevallen van overlijden zijn waargenomen. Er zijn geen toxiciteitsonderzoeken met herhaalde toediening uitgevoerd, omdat fludeoxyglucose (^{18}F) in een enkelvoudige dosis wordt toegediend. Dit geneesmiddel is niet bedoeld voor regelmatige of continue toediening.
Er is geen onderzoek naar mutageniciteit en langetermijn-carcinogeniciteit uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride 9 mg/ml
Ethanol
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

14 uur na het fabricagetijdstip.
Vervaldatum en –tijd zijn aangegeven op de buitenzijde van de verpakking en op elke injectieflacon.

Na de eerste keer opzuigen beneden 25°C bewaren en binnen 12 uur gebruiken, zonder de uiterste gebruikstijd te overschrijden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking

Radiofarmaca dienen bewaard te worden in overeenstemming met de nationale voorschriften voor radioactieve materialen.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na de eerste keer opzuigen, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon 15 ml, kleurloos, Europese Pharmacopoea Type I, afgesloten met een Teflon chloorbutyl afsluitstop en een aluminium zegel.

Verpakkingsgrootte: één multidosis injectieflacon met 0,5 tot 10 ml oplossing, overeenkomend met 90 tot 1850 MBq op het tijdstip van kalibratie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

<u>Algemene waarschuwingen</u>
Radiofarmaceutische middelen mogen alleen in ontvangst worden genomen, worden gebruikt en worden toegediend door hiertoe bevoegde personen in een geschikte 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 officiële bevoegde instantie.
Radiofarmaca dienen op zodanige wijze te worden bereid dat zowel aan de eisen van de stralingsveiligheid als aan de eisen ten aanzien van de farmaceutische kwaliteit wordt voldaan. Er dienen gepaste aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

De toediening van radiofarmaca houdt risico's in voor derden door externe bestraling of contaminatie door urine, braken, enz. Voorzorgsmaatregelen voor stralingsveiligheid conform de nationale regelgeving dienen derhalve in acht genomen te worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

CURIUM INTERNATIONAL
Boulevard Bischoffsheim 39 boîte 4
1000 Bruxelles - BELGIË

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 29834

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 februari 2004
Datum van laatste hernieuwing: 30 juni 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2023

11. DOSIMETRIE

De onderstaande gegevens zijn afkomstig uit ICRP-publicatie 106.

ORGAAN	GEABSORBEERDE DOSIS PER TOEGEDIENDE HOEVEELHEID ACTIVITEIT (mGy/MBq)				
	Volwass.	**15 jaar**	**10 jaar**	**5 jaar**	**1 jaar**
Bijnieren	0,012	0,016	0,024	0,039	0,071
Urineblaas	0,13	0,16	0,25	0,34	0,47
Botoppervlak	0,011	0,016	0,022	0,034	0,064
Hersenen	0,038	0,039	0,041	0,046	0,063
Borst	0,0088	0,011	0,018	0,029	0,056
Galblaas	0,013	0,016	0,024	0,037	0,070
Maag-darmkanaal					
Maag	0,011	0,014	0,022	0,035	0,067
Dunne darm	0,012	0,016	0,025	0,040	0,073
Colon	0,013	0,016	0,025	0,039	0,070
- **Bovenste deel**	0,012	0,015	0,024	0,038	0,070
- **Onderste deel**	0,014	0,017	0,027	0,041	0,070
Hart	0,067	0,087	0,13	0,21	0,38
Nieren	0,017	0,021	0,029	0,045	0,078
Lever	0,021	0,028	0,042	0,063	0,12
Longen	0,020	0,029	0,041	0,062	0,12
Spieren	0,010	0,013	0,020	0,033	0,062
Slokdarm	0,012	0,015	0,022	0,035	0,066
Ovaria	0,014	0,018	0,027	0,043	0,076
Pancreas	0,013	0,016	0,026	0,040	0,076
Rode merg	0,011	0,014	0,021	0,032	0,059
Huid	0,0078	0,0096	0,015	0,026	0,050
Milt	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
Schildklier	0,010	0,013	0,021	0,034	0,065
Uterus	0,018	0,022	0,036	0,054	0,090
Overige organen	0,012	0,015	0,024	0,038	0,064
Effectieve Dosis (mSv/MBq)	**0,019**	**0,024**	**0,037**	**0,056**	**0,095**

De effectieve dosis na toediening van de maximaal aanbevolen activiteit van 400 MBq fludeoxyglucose (^{18}F) aan een volwassene van 70 kg bedraagt ongeveer 7,6 mSv.
Met een toegediende activiteit van 400 MBq zijn de typische stralingsdoses die bij de kritieke organen terechtkomen respectievelijk 52 mGy voor de blaas, 27 mGy voor het hart en 15 mGy voor de hersenen.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Wijze van voorbereiding
Vóór gebruik moet de verpakking worden gecontroleerd en moet de activiteit met een activimeter worden gemeten.

Het geneesmiddel mag worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml oplossing voor injectie.
Opzuigen dient te gebeuren onder aseptische omstandigheden. De injectieflacons mogen niet worden geopend voordat de stop is gedesinfecteerd. De oplossing dient door de stop heen te worden opgezogen met een injectiespuit voor een enkele dosis die is voorzien van een geschikt veiligheidsscherm en een steriele wegwerpnaald, of met een goedgekeurd geautomatiseerd toedieningssysteem.
Als de injectieflacon op enige manier beschadigd is, mag het product niet worden gebruikt.

Kwaliteitscontrole
De oplossing dient vóór gebruik visueel te worden gecontroleerd. Alleen heldere oplossingen waar geen zichtbare partikels in aanwezig zijn, mogen worden gebruikt.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Boordeling van Geneesmiddelen.