

Nom de la préparation

AAACHoline 222 MBq/mL solution injectable

Composition

Principe actif

Fluorométhyl-(¹⁸F)-diméthyl-2-hydroxyéthyl-ammonium (ou chlorure de fluorométhylcholine (¹⁸F)), 222 MBq/mL à la date et à l'heure de calibration.

Excipient à effet connu

- Chlorure de sodium 9 mg/mL.
- Eau pour préparations injectables.

Chaque mL de chlorure de fluorométhylcholine (¹⁸F) contient 9 mg de chlorure de sodium.

Spécifications

AAACHoline se présente sous forme d'une solution injectable, limpide et incolore.

Au temps de calibration, la spécification en termes de pureté radiochimique de la solution est la suivante:

Pureté Radiochimique : chlorure de fluorométhylcholine (¹⁸F) ≥ 95 %.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

1 mL de solution contient 222 MBq de fluorométhyl-(¹⁸F)-diméthyl-2-hydroxyéthyl-ammonium (ou chlorure de fluorométhylcholine (¹⁸F)) à la date et à l'heure de calibration.

L'activité par flacon varie de 111 MBq à 2220 MBq à la date et à l'heure de calibration.

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

Indications/possibilités d'emploi

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Le chlorure de fluorométhylcholine (¹⁸F) est un analogue radiomarqué de la choline, précurseur et substrat essentiel au métabolisme de la phosphatidylcholine, composant structurel de la membrane cellulaire.

AAACHoline est indiquée dans le cancer de la prostate

1. Complément au bilan initial chez les patients porteurs avérés de carcinome de la prostate de grade élevé notamment pour la recherche d'atteinte ganglionnaire.

Information destinée aux professionnels (FR): format-type selon l'art. 13 et l'annexe 4 OEMéd

2. Bilan en cas de rechute biochimique.
3. Evaluation de la réponse et suivi des patients avec maladie loco-régionale et/ou atteinte métastatique.

Posologie/mode d'emploi

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Posologie

Adultes

L'activité usuelle recommandée pour un adulte de 70 kg est de 210 MBq (3 MBq/kg selon le poids corporel du patient, le type de caméra utilisé et le mode d'acquisition), administrée par injection intraveineuse directe. La majorité des études avec le chlorure de fluorométhylcholine (^{18}F) sont réalisées avec un dosage de 2-4 MBq/kg de masse corporelle.

Insuffisance rénale et hépatique

Une attention particulière de l'activité à administrer est à prendre en compte chez ces patients car une augmentation de l'exposition aux radiations est possible.

Aucune étude approfondie d'ajustement de la posologie n'a été conduite avec ce produit chez ces populations à risque. Le profil pharmacocinétique du chlorure de fluorométhylcholine (^{18}F) chez les patients présentant une insuffisance rénale n'a pas été caractérisé.

Population pédiatrique

Il n'existe pas de données cliniques concernant la sécurité et l'efficacité diagnostique de ce médicament chez les patients de moins de 18 ans. L'utilisation en pédiatrie oncologique n'est donc pas recommandée.

Mode d'administration

Flacon multidose prêt à l'emploi pour injection intraveineuse.

L'activité du chlorure de fluorométhylcholine (^{18}F) doit être mesurée avec un activimètre juste avant l'injection.

L'injection doit impérativement être réalisée par voie intraveineuse, afin d'éviter l'irradiation due à une extravasation locale, ainsi que des artefacts d'imagerie.

Pour les instructions concernant les possibilités de dilution du médicament avant administration : voir rubrique « remarques particulières ».

Préparation des patients: voir rubrique « mises en garde et précautions ».

Information destinée aux professionnels (FR): format-type selon l'art. 13 et l'annexe 4 OEMéd

Acquisition des images

Pour le cancer de la prostate, il est généralement recommandé de réaliser une acquisition dynamique de la TEP au niveau du petit bassin incluant la loge prostatique, durant 8 min, en commençant 1 min après injection; ou, si cela n'est pas possible, de réaliser une acquisition statique de 2 min, en commençant 1 min après injection afin de s'affranchir de l'activité urinaire et d'augmenter la sensibilité de détection de foyers intra-prostatique ou dans la loge de résection prostatique.

Cette acquisition dynamique sera complétée par une acquisition tardive du corps entier/tronc à 20-60 min après injection.

Exposition aux rayonnements

Les données listées ci-dessous proviennent de la publication n°53 de l'ICRP (4ème addendum).

Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)					
Organe	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Glandes surrénales	0.02	0.024	0.038	0.059	0.1
Vessie	0.059	0.075	0.11	0.16	0.22
Surfaces osseuses	0.012	0.015	0.023	0.037	0.07
Cerveau	0.0087	0.011	0.018	0.03	0.056
Seins	0.009	0.011	0.018	0.028	0.054
Vésicule biliaire	0.021	0.025	0.035	0.054	0.1
Tractus gastro-intestinal					
Estomac	0.013	0.016	0.025	0.04	0.076
Intestin grêle	0.013	0.017	0.027	0.042	0.077
Côlon	0.013	0.016	0.026	0.04	0.072
(Partie supérieure du gros intestin	0.014	0.017	0.027	0.043	0.078)
(Partie inférieure du gros intestin	0.012	0.015	0.024	0.037	0.064)
Cœur	0.02	0.026	0.041	0.063	0.11
Reins	0.097	0.12	0.16	0.24	0.43
Foie	0.061	0.08	0.12	0.18	0.33
Poumons	0.017	0.022	0.035	0.056	0.11
Muscles	0.011	0.013	0.021	0.033	0.061
Œsophage	0.011	0.014	0.021	0.033	0.062
Ovaires	0.013	0.016	0.026	0.04	0.072
Pancréas	0.017	0.022	0.034	0.052	0.093

Information destinée aux professionnels (FR): format-type selon l'art. 13 et l'annexe 4 OEMéd

Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)					
Moelle osseuse rouge	0.013	0.016	0.024	0.036	0.066
Peau	0.008	0.0098	0.016	0.025	0.049
Rate	0.036	0.05	0.077	0.12	0.22
Testicules	0.0098	0.013	0.02	0.031	0.057
Thymus	0.011	0.014	0.021	0.033	0.062
Thyroïde	0.011	0.014	0.022	0.037	0.07
Utérus	0.015	0.018	0.029	0.044	0.076
Autres organes	0.011	0.014	0.021	0.034	0.062
Dose effective (mSv/MBq)	0.02	0.024	0.037	0.057	0.1

La dose effective résultant de l'administration d'une activité maximale recommandée de 210 MBq de chlorure de fluorométhylcholine (^{18}F) (3 MBq/kg pour un adulte de 70 kg) est d'environ 4.2 mSv.

Pour une activité moyenne administrée de 210 MBq, les doses de rayonnements typiquement délivrées aux organes critiques que sont les reins, le foie, la vessie et la rate sont respectivement de : 20.37 mGy, 12.81 mGy, 12.39 mGy et 7.56 mGy.

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés dans la rubrique « composition ».

Mises en garde et précautions

L'injection doit être strictement intraveineuse pour éviter l'irradiation due à une éventuelle extravasation locale.

Justification individuelle du rapport bénéfice/risque

Pour chaque patient, l'exposition aux radiations ionisantes doit pouvoir être justifiée par le bénéfice probable. Dans tous les cas, l'activité administrée doit être aussi faible que raisonnablement possible pour obtenir les informations diagnostiques requises.

Insuffisance rénale et hépatique

Chez les patients qui ont une fonction rénale réduite, une attention particulière du rapport bénéfice/risque doit être prise en compte car une augmentation de l'exposition aux rayonnements est possible.

Population pédiatrique

Aucune indication reconnue à ce jour.

Préparation du patient

AAACHoline doit être administré chez un patient bien hydraté, et à jeun de nourriture depuis au moins 4 heures. L'apport hydrique ne doit pas être limité.

Afin d'obtenir des images de bonne qualité et de réduire l'irradiation de la vessie, il doit être recommandé au patient de boire abondamment et de vider sa vessie aussi souvent que possible après l'examen. Le cas échéant, lorsque la condition du patient le permet, l'administration de furosémide 20 mg per os ou iv peut accélérer l'élimination urinaire du chlorure de fluorocholine (¹⁸F) augmentant ainsi le rapport signal-bruit et diminuant l'irradiation de la muqueuse vésicale.

Afin d'éviter une hyperfixation du traceur au niveau musculaire, il est recommandé d'éviter toute activité physique importante dans les 24 heures qui précèdent l'examen, entre l'injection, pendant la phase de captation et lors de l'examen.

Mises en garde spécifiques

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement sans sodium.

Selon l'heure à laquelle vous réalisez l'injection, la teneur en sodium donnée au patient peut parfois être supérieure à 1 mmol (23 mg). Il convient d'en tenir compte en cas d'alimentation à tenir réduite en sodium.

Précautions à prendre dans le respect du risque environnemental, voir rubrique « remarques particulières ».

Interactions

Traitement anti-androgénique

Chez les patients recevant un traitement anti-androgénique, la pertinence de réaliser une TEP au AAACHoline doit être particulièrement documentée par une augmentation des concentrations sériques du PSA. Tout changement récent dans le traitement doit conduire à revoir l'indication, en tenant compte de l'impact attendu sur le management du patient.

Information destinée aux professionnels (FR): format-type selon l'art. 13 et l'annexe 4 OEMéd

Colchicine et autres chimiothérapies anti-mitotiques

La colchicine et les anti-mitotiques peuvent altérer la biodistribution de AAACHoline. Un délai d'au moins 48 heures après la dernière administration de colchicine et 4 à 6 semaines après la dernière administration de chimiothérapie est optimal, en particulier afin d'éviter de faux résultats négatifs. L'indication clinique d'un TEP au fluorométhylcholine (^{18}F) réalisé avant ce délai doit être soigneusement documentée.

Facteurs stimulant l'hématopoïèse (colony stimulating factors, CSF)

L'administration de facteurs stimulant l'hématopoïèse (CSF), augmente pendant plusieurs jours la fixation du fluorométhylcholine (^{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.

Grossesse, allaitement

Femmes en âge de procréer

Sans objet

Grossesse

Sans objet

Allaitement

Sans objet

Fertilité

Sans objet

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

L'effet du chlorure de fluorométhylcholine (^{18}F) sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a pas été étudié.

Effets indésirables

L'exposition à des rayonnements ionisants peut induire un cancer ou le développement de déficiences héréditaires.

La dose effective étant de 4.2 mSv lorsqu'une activité maximale recommandée de 210 MBq est administrée (3 MBq/kg pour un adulte de 70 kg), la survenue de ces effets indésirables est peu probable.

Surdosage

En cas de surdosage des rayonnements délivrés avec le chlorure de fluorométhylcholine (^{18}F), la dose absorbée doit, dans la mesure du possible, être réduite en augmentant l'élimination du radionucléide de l'organisme par une diurèse forcée et des mictions fréquentes. Il peut s'avérer utile d'estimer la dose efficace appliquée.

Propriétés/Effets

Code ATC: V09IX07

Propriété physique

Le fluor-18 a une période de 109.8 min et émet un rayonnement de positrons d'énergie maximale 633 keV, suivi d'un rayonnement photonique d'annihilation de 511 keV.

Propriété pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : radiopharmaceutiques à usage diagnostique, autres radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour la détection de tumeurs.

Aux concentrations chimiques recommandées pour les examens de diagnostic, le chlorure de fluorométhylcholine (^{18}F) ne semble pas avoir d'activité pharmacodynamique. Son utilité en imagerie diagnostique repose sur ses propriétés de biodistribution et de biotransformation par les cellules cibles.

Efficacité et sécurité clinique

Le chlorure de fluorométhylcholine (^{18}F) est d'usage bien établi dans le diagnostic du cancer de la prostate. Il n'a pas été réalisé d'étude pivot avec la préparation AAACHoline.

Pharmacocinétique

Distribution et métabolisme

Le chlorure de fluorométhylcholine (^{18}F) est un analogue de la choline (précurseur de la biosynthèse des phospholipides) dans laquelle un atome d'hydrogène a été remplacé par du fluor ^{18}F . Après avoir traversé la membrane cellulaire grâce à un transporteur, la choline est phosphorylée par la choline kinase (CK). A l'étape suivante, la phosphorylcholine est convertie en cytidine diphosphate choline [(CDP)-choline] et ensuite incorporée dans la phosphatidylcholine, un composant de la membrane cellulaire.

Il a été montré que le métabolisme de l'analogue chlorure de fluorométhylcholine (^{18}F) correspondait à celui de la choline; cependant, durant la période où les images TEP sont

Information destinée aux professionnels (FR): format-type selon l'art. 13 et l'annexe 4 OEMéd

acquises, le principal métabolite radiomarqué est le chlorure de fluorométhylcholine (^{18}F) phosphorylée.

La concentration de chlorure de fluorométhylcholine (^{18}F) dans le foie augmente rapidement dans les 10 premières minutes, puis, continue d'augmenter ensuite plus lentement. La concentration de chlorure de fluorométhylcholine (^{18}F) dans les poumons demeure toujours relativement basse. La plus grande activité est observée dans les reins, le foie et la rate. La clairance artérielle correspond à un modèle comprenant 2 composantes exponentielles rapides plus une constante. Les 2 phases rapides, qui sont presque achevées 3 min après l'administration, représentent plus de 93 % du pic de concentration radioactive. Ainsi, le radiopharmaceutique est en grande partie éliminé du compartiment intravasculaire dans les 5 premières minutes suivant l'administration.

Elimination

Il a été montré que moins de 9 % de l'activité injectée est excrétée dans l'urine durant les premières 3.5 heures suivant l'injection.

Données précliniques

L'administration intraveineuse unique du chlorure de fluorométhylcholine (^{18}F) non dilué à d'une dose de 5 mL/kg n'a entraîné aucun signe de toxicité chez le rat.

Aucune étude concernant le potentiel mutagène du chlorure de fluorométhylcholine (^{18}F) n'est disponible.

Aucune étude de la fonction de reproduction chez l'animal n'a été réalisée.

Aucune étude de mutagénicité ou de carcinogénicité à long-terme n'ont été effectuées.

Remarques particulières

Incompatibilités

Des études de compatibilité avec d'autres médicaments n'ont pas été conduites. Il n'est pas recommandé de mélanger AACholine avec d'autres produits pharmaceutiques.

Stabilité

Ce médicament doit être conservé au maximum 10 heures à compter de l'heure de production soit 6 heures après l'heure de calibration et 8 heures après la première utilisation sans dépasser l'heure de péremption.

Ne pas utiliser au-delà de l'heure imprimée sur l'emballage avec la mention

« Expiration/Ablauf ». La préparation ne contient pas de conservateur et doit être utilisée immédiatement dans les délais imprimés sur l'emballage.

Information destinée aux professionnels (FR): format-type selon l'art. 13 et l'annexe 4 OEMéd

La date et l'heure de péremption sont indiquées sur le conditionnement d'origine et sur chaque flacon.

Remarque concernant le stockage

Ce médicament doit être conservé dans son emballage d'origine à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas réfrigérer, ni congeler.

Concernant la durée de conservation du médicament, voir rubrique « Stabilité ».

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

Remarques concernant la manipulation

Manipulation:

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées et dans des services agréés. Leur réception, leur stockage, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs et aux autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les précautions appropriées d'asepsie et de radioprotection doivent être respectées.

Le flacon doit être conservé dans son enveloppe/emballage protecteur en plomb. Le conditionnement doit être vérifié avant utilisation. L'activité doit être mesurée à l'aide d'un activimètre avant et après l'administration.

Utilisation:

La date et l'heure de péremption sont indiquées sur le conditionnement secondaire.

Un contrôle visuel de la solution doit être effectué avant l'injection et seules les solutions limpides et dépourvues de particules visibles pourront être utilisées.

Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à minimiser la contamination de ce médicament et l'irradiation des opérateurs. Une protection adéquate est obligatoire.

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

Le prélèvement du volume adéquat de solution doit être effectué dans des conditions d'asepsie. Le flacon ne doit pas être ouvert avant désinfection du bouchon ; la solution doit être prélevée à travers le septum à l'aide d'une seringue stérile à usage unique munie d'une

Information destinée aux professionnels (FR): format-type selon l'art. 13 et l'annexe 4 OEMéd

protection appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique ou à l'aide d'un système d'application automatisé autorisé.

La préparation des doses individuelles par patient avec un système de dispensation automatisé, doit être effectuée avec un système qualifié et autorisé.

A tout moment, si l'intégrité du flacon est compromise, il ne doit pas être utilisé.

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

Elimination:

Ce médicament ne contenant pas d'agent conservateur, tout reliquat de solution doit être éliminé. L'élimination des déchets radioactifs doit se faire en accord avec les réglementations suisse (Ordonnance sur la radioprotection, ORAP, RS 814.501).

Numéro d'autorisation

65794

Présentation

Flacon multi doses de 15 mL en verre incolore de type I de la Pharmacopée Européenne, fermé par un bouchon en caoutchouc et scellé par une capsule en aluminium

Activité disponible: 222 MBq/mL à l'heure de calibration, un flacon contenant 0.5 à 10 mL de solution.

111 – 2220 MBq.

Catégorie de remise A.

Titulaire de l'autorisation

Advanced Accelerator Applications Switzerland SA

4 rue de la Tour-de-l'Ile

1204 - Genève

Suisse

Mise à jour de l'information

Juin 2016