

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

[¹⁸F]FDG-FR

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml injekčního roztoku obsahuje 300 MBq až 3100 MBq fludeoxyglukosy (¹⁸F) k datu a hodině kalibrace.

Fluor 18 se přeměňuje na stabilní kyslík 18 s poločasem přeměny 109,77 minut emisí pozitronového záření o maximální energii 634 keV a následným fotonovým anihilačním zářením 511 keV.

Pomocné látky viz odst. 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Fludeoxyglukosa (¹⁸F) je indikována pro použití s pozitronovou emisní tomografií (PET).

Onkologie

[¹⁸F]FDG-FR je indikována pro zobrazování u pacientů, kteří podstupují onkologické diagnostické postupy a popisuje funkce nebo nemoci tam, kde je diagnostickým cílem zvýšený přísun glukosy ve specifických orgánech nebo tkáních. Následující indikace jsou dostatečně zdokumentovány (viz odst. 4.4):

Diagnostické indikace:

- Charakterizace solitárního plicního uzlíku
- Detekce rakoviny neznámého původu, odhalené například cervikální adenopatií, metastázy v játrech nebo kostech
- Charakterizace pankreatické hmoty

Staging:

- Rakoviny hlavy a krku včetně asistence při provádění biopsie
- Primární rakovina plic
- Rakovina jícnu
- Kolorektální rakovina obzvláště v opětovných stádiích recidiv
- Maligní lymfom
- Maligní melanom, Breslow >1.5 mm nebo metastáze lymfatické uzliny při první diagnóze

Monitorování terapeutické odezvy:

- Maligní lymfom
- Rakoviny hlavy a krku

Detekce v případě důvodného podezření z recidiv:

- Gliom s vysokým stupněm zhoubného bujení (III nebo IV)
- Rakoviny hlavy a krku
- Primární rakovina plic (viz odst. 4.4)
- Kolorektální rakovina
- Maligní lymfom

Kardiologie

V kardiologické indikaci je diagnostickým cílem viabilní tkáň myokardu, která vychytává glukosu, ale je hypoperfundovaná; toto musí být předem odhadnuto s použitím vhodných technik zobrazujících tok krve.

- Vyhodnocení viability myokardu u pacientů s vážně porušenou funkcí levé komory, kteří jsou kandidáty na revaskularizaci, když konvenční metody zobrazování nepřinášají výsledky.

Neurologie

V neurologické indikaci je diagnostickým cílem interiktální hypometabolismus glukosy.

- Lokalizace epileptogenních ložisek v předoperačním vyhodnocení částečně temporální epilepsie

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená aktivita pro dospělého o hmotnosti 70 kg činí 100 až 400 MBq (tato aktivita musí být přizpůsobena podle tělesné hmotnosti pacienta a typu používané kamery), podává se injekcí nitrožilně.

K dispozici je pouze málo údajů, které se týkají pacientů mladších 18 let s ohledem na bezpečnost a diagnostickou účinnost produktu. Proto musí být použití v pediatričké onkologii pečlivě uváženo.

Aktivita podávaná dětem a dospívajícím je podílem aktivity doporučené pro dospělé.

Tato aktivita může být stanovena podle doporučené aktivity pro dospělé na základě tělesné hmotnosti za použití následujících multiplikačních koeficientů:

3 kg = 0,10	12 kg = 0,32	22 kg = 0,50	32 kg = 0,62	42 kg = 0,78	52-54 kg = 0,90
4 kg = 0,14	14 kg = 0,36	24 kg = 0,53	34 kg = 0,64	44 kg = 0,80	56-58 kg = 0,92
6 kg = 0,19	16 kg = 0,40	26 kg = 0,56	36 kg = 0,66	46 kg = 0,82	60-62 kg = 0,96
8 kg = 0,23	18 kg = 0,44	28 kg = 0,58	38 kg = 0,68	48 kg = 0,85	64-66 kg = 0,98
10 kg = 0,27	20 kg = 0,46	30 kg = 0,60	40 kg = 0,70	50 kg = 0,88	68 kg = 0,99

Metoda podávání [¹⁸F]FDG-FR a vyšetření PET

Aktivita FDG musí být změřena kalibrovaným zařízením bezprostředně před aplikací injekce.

Injekce musí být podána nitrožilně, aby se zabránilo ozáření v důsledku místní extravazace a zobrazování artefaktů.

Emisní skenování se obvykle zahajuje 45 až 60 minut po aplikaci injekce fludeoxyglukosy (¹⁸F). Za předpokladu, že dostatečná aktivita se zachová pro adekvátní statistiku měření, může být PET fludeoxyglukosy (¹⁸F) rovněž provedeno až dvě nebo tři hodiny po podání, tím se sníží aktivita pozadí.

V případě potřeby mohou být opakovaná vyšetřování provedena v krátké lhůtě.

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku nebo na jakékoliv pomocné látky.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Indikace vyšetření

Pro všechny pacienty musí být vystavení ionizujícímu záření odůvodnitelné očekávaným diagnostickým přínosem a musí být provedeno s nejnižší možnou dávkou aktivity.

U pacientů se sníženou funkcí ledvin je vyžadována velmi pečlivá indikace, protože u těchto pacientů může dojít k zvýšené radiační expozici.

Mělo by být zohledněno, že efektivní dávka na MBq je u dětí vyšší než u dospělých (viz odst. 11.).

Příprava pacienta

[¹⁸F]FDG-FR by mělo být podáváno dostatečně hydratovaným pacientům, kteří nejedli minimálně 4 hodiny, aby se získala maximální aktivita v cílových orgánech, protože vychytání glukosy v buňkách

je limitováno ("saturační kinetika"). Množství tekutiny by nemělo být omezeno (je nutné se vyvarovat nápojů obsahujících glukosu).

Za účelem získání obrázků nejlepší kvality a za účelem snížení radiační zátěže na močový měchýř by měl být pacient vyzván, aby vypil dostatečné množství tekutiny a aby se vyprázdnil před a po vyšetření PET.

Onkologie a neurologie

Aby se předešlo hyperfixaci stopovací látky ve svalech, je žádoucí, aby se pacienti před vyšetřením vyhnuli veškeré fyzické námaze a aby zůstali v klidu v době mezi aplikací injekce a vyšetřením a během získávání obrázků (pacienti by si měli pohodlně lehnout a neměli by si číst ani mluvit).

Cerebrální metabolismus glukosy závisí na aktivitě mozku. Proto by neurologická vyšetření měla být prováděna po relaxaci ve ztemněné místnosti a se sníženou hlučností na pozadí.

Krevní glukosový test by měl být proveden před podáním, protože hyperglykémie může způsobit sníženou citlivost [^{18}F]FDG-FR, obzvláště když je glykémie vyšší než 8 mmol/l. Podobně by fludeoxyglukosa (^{18}F)-PET neměla být aplikována osobám s nekontrolovatelným diabetem.

Kardiologie

Vychytání glukosy v myokardu závisí na inzulinu, a proto se pro vyšetření myokardu doporučuje dodání 50 g glukosy přibližně 1 hodinu před podáním [^{18}F]FDG-FR. Obdobně, obzvláště u pacientů s diabetes mellitus, může být hladina cukru v krvi upravena kombinovanou infúzí inzulinu a glukosy (inzulin-glukosový zámek), jestliže to bude nutné.

Interpretace obrázků FDG-PET

Infekční a/nebo zánětlivé nemoci a rovněž regenerační procesy po operaci mohou mít za následek signifikantní vychytání FDG, a proto mohou vést k falešně pozitivním výsledkům.

Falešně pozitivní nebo falešně negativní výsledky FDG-PET nemohou být vyloučeny po léčbě ozařováním v prvních 2-4 měsících. Jestliže klinická indikace vyžaduje dřívější diagnózu prostřednictvím FDG-PET, musí být důvod pro dřívější vyšetření prostřednictvím FDG-PET zdokumentován s řádným odůvodněním.

Optimální je prodleva alespoň 4-6 týdnů po posledním provedení chemoterapie, obzvláště proto, aby se zabránilo falešně negativním výsledkům. Jestliže klinická indikace vyžaduje dřívější diagnózu prostřednictvím FDG-PET, musí být důvod pro dřívější vyšetření prostřednictvím FDG-PET zdokumentován s řádným odůvodněním. V případě chemoterapeutického režimu s cykly kratšími než 4 týdny by vyšetření FDG-PET mělo být provedeno právě před opětovným zahájením nového cyklu.

U lymfomu nízkého stupně a rakoviny spodní části jícnu musí být zohledněny pouze pozitivní prediktivní hodnoty z důvodu omezené citlivosti FDG-PET.

Fludeoxyglukosa (^{18}F) není účinná při detekci metastáz v mozku.

Při použití koincidence PET (pozitronová emisní tomografie) je citlivost snížena v porovnání s dedikovanou PET kamerou, což má za následek sníženou detekci lézí menších než 1 cm.

Doporučuje se, aby obrázky fludeoxyglukosy (^{18}F)-PET byly interpretovány s ohledem na tomografické anatomické zobrazovací metody (např. CT, ultrasonografie, MRI). Sloučení funkčních obrázků fludeoxyglukosy (^{18}F)-PET s morfologickými obrázky např. PET-CT může vést ke zvýšené citlivosti a specifičnosti a doporučuje se u tumoru pankreatu, hlavy a krku, lymfomu, melanomu, rakoviny plic a recidivující kolorektální rakoviny.

Jestliže je používán hybridní skener PET-CT s kontrastním médiem, mohou se na obrázcích PET objevit nějaké artefakty.

Všeobecná varování

Doporučuje se zabránit blízkému kontaktu pacienta a malých dětí po dobu prvních 12 hodin po aplikaci injekce.

Radiofarmaka by měla být přijímána, používána a podávána pouze autorizovanými osobami ve stanoveném klinickém zařízení a jejich příjem, skladování, použití, přeprava a likvidace podléhají předpisům a příslušným licencím kompetentních úřadů.

Radiofarmaka by měla být připravována uživatelem takovým způsobem, který vyhovuje jak požadavkům na radiační bezpečnost, tak i požadavkům na farmaceutickou kvalitu.

Podávání radiofarmak představuje riziko pro ostatní lidi z vnějšího záření nebo kontaminace z moči, zvratků atd. Proto musí být učiněna ochranná opatření proti záření v souladu s národními předpisy.

Uložení a manipulace [^{18}F]FDG-FR by měla být prováděna s adekvátním stíněním tak, aby byl v maximální možné míře chráněn pacient i nemocniční personál. Obzvláště se doporučuje ochrana

před vlivem záření β^+ a anihilačních fotonů použitím vhodného stínění při odtahení z lahvičky a při aplikaci injekce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Všechny léčivé přípravky, které modifikují hladinu glukosy v krvi, mohou ovlivnit citlivost vyšetření (např. kortikosteroidy, valproát, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital a katecholaminy).

Při podávání faktorů stimulujících kolonie (=CSF) zde dochází po doby několika dnů ke zvýšenému vychytání fludeoxyglukosy (^{18}F) v kostní dřeni a slezině. Toto musí být zohledněno při interpretaci obrázků PET. Odstup CSF terapie od zobrazení PET minimálně o 5 dní může tuto interferenci zmenšit.

Podání glukosy a inzulínu ovlivňuje přísun fludeoxyglukosy (^{18}F) do buněk. V případě vysoké hladiny glukosy v krvi a rovněž nízké hladiny inzulínu v plazmě je snížen přísun fludeoxyglukosy (^{18}F) do orgánů a tumorů.

4.6 Těhotenství a kojení

Neexistují žádné klinické zkušenosti s použitím fludeoxyglukosy (^{18}F) u těhotných žen.

Jestliže je nutné podávat radioaktivní léčivé produkty ženám, které mohou být těhotné, vždy by měly být zjištěny informace o těhotenství. Jakákoliv žena, které vynechala menstruaci, by měla být považována za těhotnou, dokud nebude prokázán opak. V případě nejistoty je důležité, aby vystavení záření bylo minimální za dosažení požadované klinické informace. Měly by být zváženy alternativní techniky, které nezahrnují ionizující záření.

Radionuklidové postupy prováděné u těhotných žen zapříčiní, že plod je zasažen rovněž dávkami záření. Podání [^{18}F]FDG-FR o aktivitě 400 MBq má za následek, že uterus absorbuje dávku 8,4 mGy. V tomto rozsahu dávky se neočekávají smrtelné účinky ani vyvolání malformací, růstové retardace ani funkční poruchy; avšak riziko vyvolání rakoviny nebo dědičných vad může být zvýšeno.

[^{18}F]FDG-FR by neměla být podávána během těhotenství, ledaže by to bylo naprosto nezbytné nebo ledaže by prospěšnost pro matku byla důležitější než pro bezpečnost plodu.

Fludeoxyglukosa (^{18}F) se vylučuje do mateřského mléka. Před podáním fludeoxyglukosy (^{18}F) matce, která kojí, by mělo být uváženo, zda by vyšetření mohlo být odloženo na přiměřeně dlouhou dobu, dokud matka nepřestane kojít. Jestliže je podání během kojení nevyhnutelné, musí být kojení přerušeno minimálně na 12 hodin a odsáté mléko nesmí být použito. V případě možnosti lze mléko odsát před podáním [^{18}F]FDG-FR. Kromě toho se z důvodů ochrany před zářením doporučuje zamezit blízkému kontaktu matky a dítěte během prvních 12 hodin po aplikaci injekce.

4.7 Vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie o vlivech na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Do současnosti nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky po podání fludeoxyglukosy (^{18}F).

Množství podávané látky je velmi malé, hlavní riziko je způsobováno zářením. Vystavení se ionizujícímu záření může vést k rakovině nebo k rozvoji dědičných vad. Většina vyšetření, při kterých se používají radioaktivní léčivé produkty, s sebou přináší úroveň záření (efektivní dávka) nižší než 20 mSv. Tyto vlivy mohou být očekávány s nízkou pravděpodobností. Po podání maximálně doporučené aktivity fludeoxyglukosy (^{18}F) činí efektivní dávka přibližně 7,6 mSv.

4.9 Předávkování

Předávkování ve farmakologickém smyslu je nepravděpodobné s dávkami používanými pro diagnostické účely.

Jestliže byla podána nadměrná dávka fludeoxyglukosy (^{18}F), musí být radiační zátěž snížena prostřednictvím co možná maximálního zvýšení eliminace radionuklidu pomocí nucené diurézy a častého močení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diagnostická radiofarmaka

Kód ATC: V09IX04

Fludeoxyglukosa (^{18}F) je analogem glukosy, která se akumuluje ve všech buňkách využívajících glukosu jako primární zdroj energie. Fludeoxyglukosa (^{18}F) se akumuluje v tumorech s vysokým obrátem glukosy.

Fludeoxyglukosa (^{18}F) v chemických koncentracích používaných pro diagnostická vyšetření nevykazuje jakoukoliv farmakodynamickou aktivitu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po nitrožilní aplikaci injekcí je farmakokinetický profil fludeoxyglukosy (^{18}F) ve vaskulárním kompartmentu biexponenciální. Její doba distribuce činí 1 minutu a doba eliminace přibližně 12 minut.

Celulární vychytání fludeoxyglukosy (^{18}F) je prováděno specifickými tkáňovými nosičovými systémy, které jsou částečně závislé na inzulinu, a proto může být ovlivněno příjmem potravy, nutričními podmínkami a existencí diabetu mellitus. U pacientů s diabetem mellitus dochází ke sníženému příjmu fludeoxyglukosy (^{18}F) do buněk z důvodu změněné distribuce v tkáních a metabolismu glukosy.

Fludeoxyglukosa (^{18}F) je transportována přes buněčnou membránu podobným způsobem jako glukosa, ale podstupuje pouze první krok glykolýzy, což má za následek vytvoření fludeoxyglukoso (^{18}F) -6-fosfátu, který zůstává zachycen v buňkách tumoru a není dále metabolizován. Následující defosforylace nitrobuněčnými fosfatázami je pomalá, a proto je fludeoxyglukoso (^{18}F) -6-fosfát zadržován v tkáni po dobu několika hodin (mechanismus vychytávání).

U zdravých jedinců je fludeoxyglukosa (^{18}F) široce distribuována do celého těla, obzvláště do mozku a srdce, a v menším rozsahu do plic a jater.

Eliminace fludeoxyglukosy (^{18}F) se uskutečňuje především renálně, přičemž 20 % aktivity se vylučuje močí za 2 hodiny po aplikaci injekce.

Vazba na renální parenchym je slabá, ale z důvodu renální eliminace fludeoxyglukosy (^{18}F) vykazuje celé močové ústrojí, obzvláště močový měchýř, příznačnou aktivitu.

Fludeoxyglukosa (^{18}F) prochází hematoencefalickou bariérou. Přibližně 7 % injekčně aplikované aktivity se akumuluje v mozku během 80-100 minut po aplikaci injekce. Epileptogenní ložiska vykazují snížený metabolismus glukosy ve fázích bez záchvatu.

Přibližně 3 % injekčně aplikované aktivity je vychytáno myokardem během 40 minut. Distribuce fludeoxyglukosy (^{18}F) v normálním srdci je většinou homogenní, avšak pro mezikomorovou přepážku jsou popisovány místní rozdíly až 15 %. Během a po reverzibilní ischemii myokardu dochází k výskytu zvýšeného vychytání glukosy v buňce myokardu.

0,3 % a 0,9 - 2,4 % injekčně aplikované aktivity se akumuluje ve slinivce a plicích.

Fludeoxyglukosa (^{18}F) se v menším rozsahu rovněž váže na oční sval, hltan a střevo. Vazba na sval může být pozorována po nedávné námaze a v případě svalového napětí během vyšetření.

5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V preklinických studiích akutní toxicity neodhalila 50násobná lidská dávka u psů a 1000násobná lidská dávka u myši žádné příznaky toxicity.

Studie chronické toxicity, mutagenního potenciálu a rovněž studie reprodukční toxicity a studie kancerogenního potenciálu nebyly provedeny z důvodu zamýšleného klinického použití látky (obvykle jediná nitrožilní aplikace látky v rozsahu ng nebo μg).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být smíchán s jinými léčivými přípravky, kromě těch, které jsou uvedeny v odst. 12.

6.3 Doba použitelnosti

10 hodin od doby kalibrace.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu.

Uchovávejte na místě stíněné olovem.

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

Tento přípravek by měl být uchováván v souladu s národními předpisy týkajícími se radioaktivních produktů.

6.5 Druh obalu a velikost balení

15 ml skleněná vícedávková lékovka neutrálního typu I, uzavřená gumovou zátkou a překrytá hliníkovým víčkem.

Jedna lékovka obsahuje až 11 ml roztoku, což odpovídá 300 až 3100 MBq/ml v době kalibrace.

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)

Jakýkoliv nespotřebovaný produkt nebo odpadní materiál by měl být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH

Robert-Rössle-Str. 10

13125 Berlin

Německo

Tel.: +49 30 9410840

Fax: +49 30 941084160

Email: post@eupet.de

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

88/096/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20.2.2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

1.6.2011

11. DOZIMETRIE

Níže uvedená tabulka ukazuje dozimetrii vypočítanou podle ICRP 106 publikace.

DÁVKA ABSORBOVANÁ NA JEDNOTKU PODANÉ AKTIVITY (mGy/MBq)					
Orgán	dospělí	15ti letí	10ti letí	5ti letí	1roční
Nadledvinky	0,012	0,016	0,024	0,039	0,071
Stěna močového měchýře	0,130	0,160	0,250	0,340	0,470
Povrchy kostí	0,011	0,014	0,022	0,034	0,064
Mozek	0,038	0,039	0,041	0,046	0,063
Prsa	0,009	0,011	0,018	0,029	0,056
Žlučovod	0,013	0,016	0,024	0,037	0,070
Střevní stěna	0,011	0,014	0,022	0,035	0,067
Tenké střevo	0,012	0,016	0,025	0,040	0,073
Tračník	0,013	0,016	0,025	0,039	0,070
- stěna ULI*	0,012	0,015	0,024	0,038	0,070
- stěna LLI**	0,014	0,017	0,027	0,041	0,070
Srdce	0,067	0,087	0,130	0,210	0,380
Ledviny	0,017	0,021	0,029	0,045	0,078
Játra	0,021	0,028	0,042	0,063	0,120
Plíce	0,020	0,029	0,041	0,062	0,120
Svaly	0,010	0,013	0,020	0,033	0,062
Jícen	0,012	0,015	0,022	0,035	0,066
Vaječníky	0,014	0,018	0,027	0,043	0,076
Slinivka	0,013	0,016	0,026	0,040	0,076
Kostní dřev	0,011	0,014	0,021	0,032	0,059
Kůže	0,008	0,010	0,015	0,026	0,050
Slezina	0,011	0,014	0,021	0,035	0,066
Varlata	0,011	0,014	0,024	0,037	0,066
Brzlík	0,012	0,015	0,022	0,035	0,066
Štítná žláza	0,010	0,013	0,021	0,034	0,065
Děloha	0,018	0,022	0,036	0,054	0,090
Ostatní orgány	0,012	0,015	0,024	0,038	0,064
EFEKTIVNÍ DÁVKA (mSv/MBq)	0,019	0,024	0,037	0,056	0,095

* horní část tlustého střeva

** spodní část tlustého střeva

Efektivní dávka vyplývající z podání aktivity ve výši 400 MBq činí pro [¹⁸F]FDG-FR přibližně 7,6 mSv (pro osobu o hmotnosti 70 kg).

U této aktivity 400 MBq vykazují dávky záření u kritických orgánů - močový měchýř, srdce a mozek – tyto hodnoty v uvedeném pořadí: 52 mGy, 27 mGy a 15 mGy.

12. NÁVOD NA PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

[¹⁸F]FDG-FR se dodává ve vícedávkové lahvičce.

Balení musí být před použitím zkontrolováno a aktivita musí být změřena kalibrovaným zařízením.

Odtahování by mělo být prováděno za aseptických podmínek. Lahvičky nesmí být otevírány po dezinfekci zátky, roztok by měl být odtahován propíchnutím zátky za použití jednorázové stříkačky vybavené vhodným ochranným stíněním a sterilní jehlou na jedno použití.

Léčivý přípravek může být zředěn injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Roztok by měl být před použitím vizuálně zkontrolován. Měly by být používány pouze čiré roztoky bez obsahu viditelných částic.

Jakýkoliv nespotřebovaný produkt nebo odpadní materiál by měl být zlikvidován v souladu s místními požadavky.