



IASONfluoride[®] 2,0 GBq/mL, solution injectable

RCP

Résumé des caractéristiques du produit

Belgique

Numéro d'autorisation de mise sur le marché

15 ml: BE379102

25 ml: BE379111

Date de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation

10/2010 / 12/2014

Date de mise à jour du texte

12/2014

Date d'approbation : 06/2015

IASON GmbH
Feldkirchner Straße 4
A-8054 Graz-Seiersberg

Tel.: 0043-(0)316-28 43 00-0
Fax: 0043-(0)316-28 43 00-14
e-mail: info@iason.eu
www.iason.eu

LG ZRS Graz, FN 152046 y
VAT: ATU60584727
DVR: 0773875

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IASONfluoride 2,0 GBq/mL, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL contient 2,0 GBq de fluorure (^{18}F) de sodium à la date et à l'heure de calibration.

L'activité par flacon est alors comprise entre 0,37 GBq et 22,0 GBq.

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

Excipients à effet notoire: chaque mL contient 3,57 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, lire la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Le fluorure (^{18}F) de sodium est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP).

La TEP après injection de IASONfluoride est indiquée comme examen d'imagerie fonctionnelle des pathologies où une altération de l'activité ostéoblastique est recherchée.

Les indications ont été plus particulièrement documentées dans les circonstances suivantes :

- Détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer chez l'adulte,
- Aide au diagnostic étiologique de douleur dorsolombaire d'origine inconnue chez l'adulte, quand les modalités conventionnelles d'imagerie ne sont pas contributives,
- Chez l'enfant : aide à la détection de lésions osseuses dans l'hypothèse d'une maltraitance.

4.2. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Chez l'adulte

L'activité recommandée chez un adulte pesant 70 kg est de 370 MBq (cette activité doit être adaptée selon la masse corporelle du patient, le type de caméra utilisée, TEP ou TEP-TDM et le mode d'acquisition des images), Cette activité peut varier entre 100 et 400 MBq, administrée par injection intraveineuse directe.

Si nécessaire, des examens TEP au fluorure (^{18}F) de sodium peuvent être répétés sur une courte période.

Populations particulières :

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, l'exposition aux radiations peut être augmentée. Cela doit être pris en compte lors du calcul de la dose à administrer.

Population pédiatrique

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent doit être précédée d'une étude soigneuse des avantages et risques. L'activité à administrer chez l'enfant ou l'adolescent peut se calculer selon les recommandations du groupe de travail sur la pédiatrie de l'Association Européenne de Médecine Nucléaire (EANM) en appliquant à l'activité de base (pour le calcul) un facteur multiplicateur établi en fonction de la masse corporelle et reporté dans le tableau ci-dessous :

$$\text{Activité administrée [MBq]} = \text{Activité de Base} \times \text{Facteur Multiplicatif}$$

L'activité de base est de 26 MBq en imagerie bidimensionnelle, et de 14 MBq en imagerie tridimensionnelle (recommandée chez l'enfant et l'adolescent).

Masse corporelle [kg]	Facteur multiplicatif	Masse corporelle [kg]	Facteur multiplicatif	Masse corporelle [kg]	Facteur multiplicatif
3	1,00	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

Mode d'administration

Pour injection intraveineuse.

Pour utilisation multidose.

Précautions à prendre avant de manipuler et d'administrer ce produit

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant l'administration, lire la rubrique 12.

Pour la préparation préalable du patient, lire la rubrique 4.4.

L'activité de fluorure-(¹⁸F) de sodium doit être mesurée à l'aide d'un activimètre immédiatement avant injection.

L'injection doit être strictement intraveineuse afin d'éviter l'irradiation résultant d'une extravasation locale, ainsi que des artéfacts d'imagerie.

Acquisition des images

Les images sont généralement acquises 60 minutes après l'injection du fluorure (¹⁸F) de sodium. Si l'activité subsistante permet une statistique de comptage adéquat, l'examen TEP au fluorure (¹⁸F) de sodium peut également être pratiqué jusqu'à 2 à 3 h après administration, ce qui réduit le bruit de fond.

Il est recommandé de vider la vessie juste avant l'acquisition des images, de façon à réduire l'activité pelvienne d'origine vésicale.

4.3. CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (liste en 6.1).
- Grossesse (lire la rubrique 4.6).

4.4. MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Justification individuelle du rapport bénéfice/risque

Pour tout patient, l'exposition aux radiations doit être justifiée par un bénéfice probable. L'activité administrée doit être aussi faible qu'il est raisonnablement possible afin d'obtenir l'information diagnostique recherchée.

Insuffisance rénale

Une attention particulière doit être portée au rapport bénéfice/risque chez les patients insuffisants rénaux, car une augmentation de l'exposition aux radiations est possible.

Population pédiatriques

Pour plus d'informations concernant l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent, lire la rubrique 4.2. Une attention particulière doit être portée à l'indication de l'examen puisque la dose efficace par MBq est plus élevée que chez l'adulte (lire la rubrique 11).

Préparation du patient

Afin d'obtenir des images de la meilleure qualité possible et de réduire l'exposition de la vessie aux radiations, il faut encourager les patients à boire suffisamment et à vider leur vessie fréquemment avant et après l'examen TEP.

Interprétation des examens TEP au fluorure (^{18}F) de sodium

Le fluorure (^{18}F) de sodium a une meilleure sensibilité pour la détection des lésions osseuses que les autres radiopharmaceutiques ostéotropes (phosphate ou bisphosphonates marqués au $^{99\text{m}}\text{Tc}$). Comme le fluorure (^{18}F) de sodium ne met pas en évidence de façon directe les métastases osseuses mais leur effet sur l'os cortical (activité ostéogénique en réaction aux lésions osseuses), la TEP au fluorure (^{18}F) de sodium est moins efficace pour la détection des métastases osseuses à un stade précoce, en particulier les métastases ostéomédullaires sans atteinte de l'os cortical.

La fusion des images fonctionnelles TEP au fluorure (^{18}F) de sodium avec les images morphologiques correspondantes, obtenue par exemple avec une machine TEP/TDM, permet d'améliorer la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic des lésions osseuses.

Comme il n'y a pas de différence significative entre l'intensité de fixation des lésions malignes et de certaines lésions bénignes, le diagnostic différentiel entre métastases osseuses et lésions non malignes est amélioré par l'analyse des images de fusion de TEP et de TDM, obtenues de façon plus précise avec une machine hybride TEP/TDM, ou si l'on n'en dispose pas, en associant des modalités supplémentaires d'imagerie diagnostique (IRM, TDM) à la TEP.

Après l'examen

Il est recommandé d'éviter tout contact étroit entre le patient et les jeunes enfants ou les femmes enceintes pendant les 12 premières heures suivant l'injection.

Mise en garde spécifique

Selon le moment où l'on conditionne la seringue d'injection du patient, la quantité de sodium contenue peut dans certains cas être supérieure à 1 mmol (23 mg). Ceci doit être pris en compte chez les patients qui observent un régime pauvre en sodium.

Précautions relatives aux risques pour l'environnement, lire la rubrique 6.6.

4.5. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6. GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme en âge de procréer, toute éventualité de grossesse doit être écartée. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans le doute (retard de règles ou règles très irrégulières), d'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes (s'il en existe) doivent être envisagées.

Grossesse

Les examens utilisant IASONfluoride sont contre-indiqués pendant la grossesse car ils entraînent également l'irradiation du fœtus (lire la rubrique 4.3).

Allaitement

Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme qui allaite, il faut envisager de retarder l'administration du radionucléide jusqu'à ce que la mère ait sevré le nourrisson, et choisir le produit qui convient le mieux en tenant compte qu'il passe dans le lait maternel. Si l'administration est jugée nécessaire, l'allaitement doit être suspendu pendant 12 heures et le lait produit pendant cette période doit être éliminé.

De plus, pour des raisons de radioprotection, il est conseillé d'éviter tout contact étroit entre la mère et les jeunes enfants pendant les 12 heures qui suivent l'injection.

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été effectuée.

4.7. EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES

Sans objet.

4.8. EFFETS INDESIRABLES

L'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. Comme la dose efficace est d'environ 6,8 mSv en cas d'administration de 400 MBq, l'activité maximale de IASONfluoride recommandée chez un patient de 70 kg, ces effets indésirables ne risquent de survenir qu'avec une très faible probabilité.

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 le système national

de déclaration : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

4.9. SURDOSAGE

En cas de surdosage de fluorure (^{18}F) de sodium, 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 être utile d'estimer la dose efficace reçue par le patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Classe pharmacothérapeutique : produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique, autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour la détection d'une tumeur, code ATC: V09IX06.

Effet pharmacodynamique

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

5.2. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

Distribution

Après injection intraveineuse, environ 50% du fluorure (^{18}F) de sodium est rapidement absorbé par le squelette où il demeure et décroît selon sa demi-vie physique. Le reste du fluorure (^{18}F) de sodium se répartit dans le compartiment liquidien extracellulaire et est excrété par les reins en quelques heures. L'importance de la liaison du fluorure (^{18}F) de sodium aux protéines plasmatiques n'est pas connue.

Fixation au niveau des organes

Du fait de son affinité pour la composante minérale des os, la fixation du fluorure (^{18}F) est 3 à 10 fois plus intense au niveau des lésions osseuses malignes ostéocondensantes ou ostéolytiques que l'os sain. Une augmentation de l'ostéogénèse est également observée en cas de lésion osseuse non cancéreuse, de nature traumatique, érosive ou inflammatoire. Le fluorure (^{18}F) de sodium est donc un marqueur des lésions osseuses associées à un processus cancéreux ou à un traumatisme. Il permet aussi de détecter les lésions non-cancéreuses associées à une augmentation physiologique ou pathologique du métabolisme osseux.

Environ 50% du fluorure (^{18}F) de sodium est rapidement capté par le squelette où il demeure et décroît selon sa demi-vie physique. Le fluorure (^{18}F) de sodium s'accumule normalement de manière symétrique dans le squelette, avec une fixation plus importante dans le squelette axial et les régions péri-articulaires que dans le squelette appendiculaire et les os longs. La fixation est anormalement intense au niveau des épiphyses en croissance rapide, autour des foyers de fracture et dans diverses pathologies osseuses comme l'ostéomyélite, la dysplasie fibreuse, la spondylite tuberculeuse, la maladie de Paget, l'hyperostose frontale interne, la myosite ossifiante ou les tumeurs.

Élimination

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

5.3. DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES

Les études toxicologiques chez des rats Sprague-Dawley n'ont montré aucun mortalité après une injection intraveineuse unique de 5 mL/kg de fluorure (¹⁸F) de sodium.

Ce médicament de diagnostic n'est pas destiné à un usage régulier ou à une administration continue.

Les études à long terme de mutagénicité et de cancérogenèse n'ont pas été effectuées.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium
Dihydrophosphate de potassium
Eau pour préparations injectables.

6.2. INCOMPATIBILITES

Ce produit ne doit pas être mélangé avec d'autres produits pharmaceutiques à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 12.

6.3. DUREE DE CONSERVATION

16 heures à compter de l'heure de calibration.

Après première utilisation : 10 heures. A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

6.4. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conservez dans l'emballage d'origine.

Pour les conditions de stockage du médicament après sa première utilisation, lire la rubrique 6.3.

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

6.5. NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Flacon multidose de 15 ou 25 mL en verre, incolore de type I, fermé par un bouchon en caoutchouc recouvert de téflon et scellé par une capsule en aluminium.

Présentations :

Un flacon multidose de 15 mL contient entre 0,37 et 15,0 mL de solution, correspondant à 0,74 – 30 GBq à l'heure de calibration.

Un flacon multidose de 25 mL contient entre 0,37 et 22,0 mL de solution, correspondant à 0,74 – 44 GBq à l'heure de calibration.

Certaines présentation peuvent ne pas être commercialisées.

Du fait du processus de production, IASONfluoride peut être livré avec un septum en caoutchouc perforé.

6.6. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées par les services compétents. 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. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises afin de satisfaire aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication pharmaceutique.

Ne pas utiliser le produit si l'intégrité de son conditionnement est compromise à quelque moment que ce soit de sa préparation.

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 les mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

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

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

IASON GmbH

Feldkirchner Str. 4
A-8054 GRAZ-SEIERSBERG
AUTRICHE
Tel.: 0043 (0)316-28 43 00
Fax: 0043 (0)316-28 43 00-4
E-mail: office@iason.eu

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

15 ml : BE379102

25 ml : BE379111

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

11.10.2010 / 30.12.2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE – APPROBATION DU TEXTE

12/2014

Date d'approbation : 06/2015

11. DOSIMÉTRIE

Selon le quatrième addendum de la publication n° 53 de la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique), les doses de radiations absorbées par les patients sont calculées en se basant sur le fait que le fluorure (^{18}F) de sodium est un traceur TEP très efficace pour la détection des lésions osseuses. Le mécanisme d'action du fluorure (^{18}F) de sodium ressemble à celui du méthylène diphosphonate (MDP) technétié ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) mais avec une meilleure pharmacocinétique, incluant une clairance sanguine plus rapide et une fixation osseuse 2 fois supérieure. La fixation du fluorure (^{18}F) de sodium reflète le flux sanguin et la réparation osseuse.

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)				
	adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Individus:					
Surrénales	0,0067	0,0088	0,013	0,020	0,039
Paroi de la vessie	0,15	0,19	0,28	0,39	0,54
Surfaces osseuses	0,094	0,075	0,12	0,21	0,48
Cerveau	0,0066	0,0075	0,011	0,016	0,025
Sein	0,0029	0,0037	0,0060	0,0095	0,018
Tube digestif					
Estomac	0,0037	0,0046	0,0079	0,011	0,020
Intestin grêle	0,0058	0,0075	0,011	0,017	0,030
Côlon	0,0068	0,0084	0,013	0,019	0,030
Côlon ascendant	0,0051	0,0063	0,010	0,015	0,026
Côlon descendant	0,0091	0,011	0,017	0,025	0,037
Cœur	0,0042	0,0051	0,0079	0,012	0,022
Reins	0,013	0,016	0,024	0,036	0,067
Foie	0,0040	0,0052	0,0078	0,012	0,023
Poumons	0,0045	0,0058	0,0086	0,013	0,026
Muscles	0,0058	0,0071	0,011	0,016	0,028
Œsophage	0,0037	0,0048	0,0072	0,011	0,022
Ovaires	0,0083	0,011	0,015	0,022	0,036
Pancréas	0,0050	0,0061	0,0092	0,014	0,027
Moelle osseuse rouge	0,037	0,039	0,076	0,18	0,44
Peau	0,0041	0,0049	0,0077	0,012	0,022
Rate	0,0042	0,0055	0,0084	0,013	0,026
Testicules	0,0061	0,0083	0,014	0,020	0,032
Thymus	0,0037	0,0048	0,0072	0,011	0,022
Thyroïde	0,0049	0,0057	0,0081	0,012	0,020
Utérus	0,013	0,015	0,024	0,035	0,050
Autres tissus	0,0059	0,0073	0,011	0,017	0,028
Dose efficace par unité d'activité administrée (mSv/MBq)	0,017	0,020	0,033	0,056	0,11

Pour l'imagerie bidimensionnelle chez un adulte de 70 kg, la dose efficace résultant de l'administration d'une activité de 400 MBq de fluorure (^{18}F) de sodium est de 6.8 mSv. Pour cette activité, les doses de radiations délivrées aux organes critiques sont : paroi de la vessie : 60 mGy, surface osseuse : 38 mGy, moelle osseuse rouge : 15 mGy, reins : 5 mGy et utérus : 5 mGy.

Pour l'imagerie TEP tridimensionnelle chez un adulte de 70 kg, la dose efficace résultant de l'administration d'une activité de 200 MBq de fluorure (^{18}F) de sodium est de 3.4 mSv. Pour

cette activité, les doses de radiations délivrées aux organes critiques sont : paroi de la vessie : 30 mGy, surface osseuse : 19 mGy, moelle osseuse rouge : 8 mGy, reins : 3 mGy et utérus : 3 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

L'emballage doit être vérifié avant l'utilisation et l'activité mesurée avec un activimètre.

IASONfluoride peut être dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).

Le prélèvement doit être effectué en respectant les conditions d'asepsie.

Le flacon ne doit pas être utilisé avant désinfection du bouchon. La solution doit être prélevée à travers le bouchon à l'aide d'une seringue jetable stérile équipée d'une protection appropriée et d'une aiguille stérile jetable, ou à l'aide d'un système de dispensation automatisé autorisé.

Si l'intégrité de ce flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation et seule une solution transparente sans particules visibles doit être utilisée.

Des informations détaillées sur ce produit sont disponibles sur le site internet de Agence fédérale des médicaments et des produits de santé : www.afmps.be.