

Zusammensetzung

- a. Wirkstoff: [¹⁸F]-Fluoromethylcholin
- b. Hilfsstoffe: Jeder ml Injektionslösung enthält die folgenden Inhaltsstoffe:
- | | |
|-----------------------------|------|
| Natriumchlorid | 9 mg |
| Wasser für Injektionszwecke | 1 ml |
- SWAN-Cholin enthält kein Konservierungsmittel.
- c. Spezifikationen:
- | | |
|-------------------------|--------------------------|
| Nuklide | [¹⁸ F]-Fluor |
| Radionuklidreinheit | >99.9% |
| Radiochemische Reinheit | ≥95% |

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

SWAN-Cholin ist ein verwendungsfertiges Radiodiagnostikum zur direkten Anwendung. SWAN-Cholin ist eine klare farblose Injektionslösung zur i.v. Injektion. 1 ml Injektionslösung enthält 222 MBq des Wirkstoffs [¹⁸F]-Fluoromethylcholin zum Datum und Zeitpunkt der Kalibrierung. Die spezifische Radioaktivität beträgt mehr als 100 GBq/μmol. Eine Durchstechflasche enthält zwischen 1 ml und 10 ml Injektionslösung. Die Aktivität je Durchstechflasche liegt somit zum Kalibrierzeitpunkt zwischen 222 MBq und 2222 MBq.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

SWAN-Cholin ist ein radioaktives Arzneimittel, das als Diagnostikum in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) verwendet wird. SWAN-Cholin ist nicht zur radiotherapeutischen Anwendung geeignet. Der Wirkstoff [¹⁸F]-Fluoromethylcholin folgt dem Metabolismus von natürlichem Cholin, welches ein Substrat für die Synthese von Bestandteilen der Zellmembran ist. Anreicherung von [¹⁸F]-Fluoromethylcholin kann somit eine krankheitsbedingte erhöhte Zellmembranbildung darstellen.

Indikationen

Darstellung von Lokalrezidiven, Lymphknoten- und Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms. Re-staging des biochemischen Rezidivs bei steigenden PSA Werten (≥1 ng/ml). SWAN-Cholin PET ist eine sensitive Methode für die Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung eines biopsiert bzw. histologisch nachgewiesenen Prostatakarzinoms. SWAN-Cholin ist nicht geeignet für die Diagnostik von Hirntumoren.

Dosierung/Anwendung

Ein PET-Scan mit SWAN-Cholin sollte nur von ausgebildeten Fachärzten veranlasst und interpretiert werden.

Dosierung

Das zu injizierende Volumen von SWAN-Cholin soll 10 ml nicht überschreiten. Das Bundesamt für Gesundheit empfiehlt für Erwachsene eine Dosis von 3 MBq/kg Körpergewicht (Stand Oktober 2015). In der Fachliteratur wird die Injektion von 3 bis 4 MBq/kg Körpergewicht beschrieben.

Besondere Personengruppen

Ältere Patienten

Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Nieren und Leberfunktionsstörung

Eine sorgfältige Abwägung der anzuwendenden Aktivität ist erforderlich, da bei diesen Patienten die Möglichkeit einer erhöhten Strahlenexposition besteht. Siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen / Nieren- und Leberfunktionsstörungen“. SWAN-Cholin wird hauptsächlich über die Niere und Blase ausgeschieden. Für dieses Arzneimittel wurden

keine ausführlichen Studien zu Dosisbereich und Dosisanpassung bei normalen und besonderen Patientengruppen durchgeführt. Die Pharmakokinetik von SWAN-Cholin bei Patienten mit Nieren und Leberfunktionsstörungen wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Es sind keine Studien zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen publiziert. Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird darum nicht empfohlen.

Art der Anwendung

SWAN-Cholin ist zur i.v. Anwendung und zur Anwendung als Einzeldosis bestimmt. Die zu applizierende Aktivität von SWAN-Cholin muss unmittelbar vor der Injektion mit einem Aktivimeter (Dosiskalibrator) gemessen werden.

SWAN-Cholin darf, abgesehen von isotoner Kochsalzlösung für Injektionszwecke, nicht verdünnt werden.

Die Applikation darf nur i.v. erfolgen, gefolgt von einer Spülung mit ungefähr 10 ml isotonischer Kochsalzlösung für Injektionszwecke, um die vollständige Gabe der Dosis sicherzustellen. Bei einem Injektionsvolumen unter 1 ml dürfen nur Spritzen geeigneter Grösse (1 ml) verwendet werden. Die 1 ml Spritze sollte im Anschluss an die Injektion erneut mit 0.9% Kochsalzlösung gefüllt und erneut appliziert werden, um sicherzustellen dass die gesamte Aktivitätsmenge injiziert wurde.

Die Injektion von SWAN-Cholin muss streng intravenös erfolgen, um eine Strahlenexposition aufgrund eines lokalen Extravasats sowie Artefakte bei der Bildgebung zu vermeiden.

Bildaufnahme

Es wird ein zweiphasiges Vorgehen empfohlen. Im ersten Schritt sollte eine dynamische Bildaufnahme des Beckenbereiches (eine Position, bis zu 8 Minuten) unmittelbar nach der i.v. Injektion stattfinden, um ein klares Bild des Beckens und der Prostataloge ohne eine mögliche Interferenz durch Anreicherung von radioaktivem Urin in der Blase zu erreichen. Ab 20 Minuten nach i.v. Injektion sollte eine statische Ganzkörper Bildaufnahme durchgeführt werden.

Bei Verdacht auf Läsionen mit langsamer Anreicherung (z.B. bei erhöhtem PSA Spiegel im Serum, aber negativen statischen Bildern) kann nach 50 bis 60 Minuten eine weitere statische Ganzkörper Bildaufnahme durchgeführt werden. Zuvor sollte der Patient aufgefordert werden, die Blase zu entleeren.

Falsch positive Resultate können durch erhöhte Anreicherung von [¹⁸F]-Fluorocholine bei Prostatitis, Prostata Hyperplasie sowie in entzündetem Gewebe auftreten.

Da SWAN-Cholin ein nicht spezifischer Tumor Tracer ist, können andere Tumore und/oder Metastasen positiv erscheinen.

Strahlenexposition

Laut Publikation 128 der ICRP (International Commission on Radiological Protection) (Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, SAGE Publications, 2015) werden vom Patienten bei einer Untersuchung mit [¹⁸F]-Fluoromethylcholin folgende Strahlendosen absorbiert:

Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq)					
Organ	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebenniere	0.020	0.024	0.038	0.059	0.100
Blase	0.059	0.075	0.110	0.160	0.220
Knochenoberfläche	0.012	0.015	0.023	0.037	0.070
Gehirn	0.0087	0.011	0.018	0.030	0.056

Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq)					
Organ	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Brust	0.0090	0.011	0.018	0.028	0.054
Gallenblase	0.021	0.025	0.035	0.054	0.100
Gastrointestinaltrakt					
Magen	0.013	0.016	0.025	0.040	0.076
Dünndarm	0.013	0.017	0.027	0.042	0.077
Dickdarm	0.013	0.016	0.026	0.040	0.072
Herz	0.020	0.026	0.041	0.063	0.110
Nieren	0.097	0.120	0.160	0.240	0.430
Leber	0.061	0.080	0.120	0.180	0.330
Lunge	0.017	0.022	0.035	0.056	0.110
Muskeln	0.011	0.013	0.021	0.033	0.061
Speiseröhre	0.011	0.014	0.021	0.033	0.062
Ovarien	0.013	0.016	0.026	0.040	0.072
Bauchspeicheldrüse	0.017	0.022	0.034	0.052	0.093
Rotes Knochenmark	0.013	0.016	0.024	0.036	0.066
Haut	0.008	0.0098	0.016	0.025	0.049
Milz	0.036	0.050	0.077	0.120	0.220
Testes	0.0098	0.013	0.020	0.031	0.057
Thymus	0.011	0.014	0.021	0.033	0.062
Schilddrüse	0.011	0.014	0.022	0.037	0.070
Uterus	0.015	0.018	0.029	0.044	0.076
Sonstige Gewebe	0.011	0.014	0.021	0.034	0.062
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0.020	0.024	0.037	0.057	0.100

Das Bundesamt für Gesundheit empfiehlt eine Dosis von 3 MBq/kg Körpergewicht (Stand Oktober 2015). Für [¹⁸F]-Fluoromethylcholin beträgt demnach die effektive Dosis einer Anwendung von 210 MBq bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg etwa 4.2 mSv. Bei dieser Aktivität werden folgende Strahlendosen an die kritischen Organe abgegeben: Nieren: 20.4 mGy, Leber 12.8 mGy und Blase: 12.4 mGy.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Einschränkungen der Anwendbarkeit

Eine wirksame, d.h. therapeutische PSA-senkende Androgenblockade scheint die Wahrscheinlichkeit einer richtig positiven PET zu reduzieren. Die Injektion von SWAN-Cholin muss streng intravenös erfolgen um eine Strahlenexposition aufgrund eines lokalen Extravasates sowie Artefakte bei der Bildgebung zu vermeiden.

Individuelle Abwägung des Nutzen/ Risiko Verhältnisses

Bei jedem Patienten muss die Strahlenexposition durch den zu erwartenden diagnostischen Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität sollte in jedem Fall so gering wie möglich gehalten werden, und darf nicht höher bemessen werden, als für den Erhalt der diagnostischen Information erforderlich ist.

Nieren und Leberfunktionsstörung

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen/ Risiko Verhältnisses erforderlich, da die Strahlenexposition erhöht sein kann. SWAN-Cholin wird primär über die Niere und die Blase ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion besteht die Möglichkeit einer erhöhten Strahlenexposition. Siehe Abschnitt „Dosierung / Besondere Personengruppen“.

Kinder und Jugendliche

Es sind keine Studien zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen publiziert. Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird darum nicht empfohlen.

Nach der Untersuchung

Es wird den Patienten empfohlen, während der ersten 12 Stunden nach der Injektion engen Kontakt zu kleinen Kindern und Schwangeren zu vermeiden.

Der Patient sollte ermutigt werden nach der Untersuchung ausreichend zu trinken, um die Blasenentleerung zu beschleunigen.

Interaktionen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Interaktionen durchgeführt.

Schwangerschaft, Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Eine Schwangerschaft ist vor der Verabreichung auszuschliessen. Jede Frau mit ausgebliebener Menstruation muss als schwanger betrachtet werden, bis das Gegenteil bewiesen ist.

Schwangerschaft

Die Behandlung einer Schwangeren mit Radionukliden kann zu einer Strahlenbelastung des Fötus führen, daher sollten nur essentielle Untersuchungen durchgeführt werden. Es wurden keine Studien an Schwangeren durchgeführt. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Untersuchung von [¹⁸F]-Fluoromethylcholin in Bezug auf Reproduktionstoxizität gemacht.

Stillzeit

Vor der Verabreichung eines Radiopharmazeutikums während der Stillzeit sollte eine Verschiebung der Radionuklidbehandlung bis nach dem Abstillen in Betracht gezogen werden, da die Radioaktivität in die Muttermilch ausgeschieden wird. Sollte eine Behandlung notwendig sein, muss das Stillen für 24 Stunden unterbrochen und die abgepumpte Milch verworfen werden. Enger Kontakt mit Kleinkindern sollte in den ersten 24 Stunden nach der Injektion eingeschränkt werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

SWAN-Cholin hat keinen bekannten Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Unerwünschte Wirkungen

Bei den für die diagnostische Anwendung empfohlenen Konzentrationen sind für [¹⁸F]-Fluorocholin keine pharmakologischen Wirkungen zu erwarten. Nebenwirkungen wurden bisher nach der Anwendung von [¹⁸F]-Fluorocholin nicht beobachtet.

Durch ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutschäden entstehen. Das grösste Risiko bei der Verabreichung von SWAN-Cholin resultiert daher aus der Strahlenbelastung des Patienten. Bei der maximal empfohlenen Aktivität 210 von MBq bleibt die Strahlenexposition unter 5 mSv, womit solche Nebenwirkungen als unwahrscheinlich einzustufen sind. Allergische Reaktionen und anaphylaktische Erscheinungen sind nicht zu erwarten, können jedoch nicht völlig ausgeschlossen werden.

Überdosierung

Die Radioaktivität von SWAN-Cholin muss vor der Applikation zur Bestimmung der Dosierung im Aktivimeter gemessen werden. Der Wirkstoff wird für diagnostische Zwecke in sehr geringen Mengen verabreicht, was in keiner Überdosierung im pharmakologischen Sinne resultieren sollte.

Im Falle der Verabreichung einer zu hohen Dosis SWAN-Cholin muss der Patient dazu angehalten werden, sofort sehr viel Wasser zu trinken und die Blase so oft wie möglich zu entleeren, um so die Ausscheidung des Radionuklids zu erhöhen. Die Verabreichung von Furosemid kann die Elimination des durch die Nieren ausgeschiedenen Teils beschleunigen.

Eigenschaften/Wirkungen

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiodiagnostika; ATC-Code: V09IX07
Bei den für die diagnostische Anwendung empfohlenen Konzentrationen sind für [¹⁸F]-Fluorocholin keine pharmakodynamischen Wirkungen zu erwarten.

Physikalische Eigenschaften

[¹⁸F]-Fluor hat eine physikalische Halbwertszeit von 110 Minuten. Zwölf Stunden nach der Injektion sind 98,93 % der Aktivität zerfallen und 24 Stunden nach der Injektion sind 99,99 % der Aktivität zerfallen. [¹⁸F]-Fluor zerfällt unter Emission von Positronen mit einer Energie von 634 keV und anschliessender Emission von Annihilierungsphotonen mit einer Energie von 511 keV zu stabilem Sauerstoff.

Wirkungsmechanismus

Natürliches Cholin ist eine Komponente von Phospholipiden, den essentiellen Bestandteilen der Zellmembran. Proliferierende Zellen des Prostatakarzinoms weisen eine erhöhte Membransyntheserate auf. Dadurch ist Cholin ein hervorragender biologischer Marker, um schnellwachsende Krebszellen nachzuweisen. Das radioaktiv markierte [¹⁸F]-Fluorocholin wird in ähnlicher Weise wie Cholin durch die Zellmembran transportiert und unterliegt im Anschluss dem gleichen Metabolismus. Das Enzym Cholin-Kinase transformiert [¹⁸F]-Fluorocholin in [¹⁸F]-Fluorocholin-Phosphat, welches nicht mehr aus der Zelle herausdiffundieren kann. Die angereicherte Radioaktivität im Tumorgewebe kann im tomographischen PET-Scan einen deutlichen Kontrast zum umgebenden gesunden Gewebe liefern.

Klinische Wirksamkeit

In der Fachliteratur publizierte Meta-Analysen zur klinischen Wirksamkeit von [¹⁸F]-Fluorocholin unterstützen vor allem die Bedeutung der PET/CT in der Bildgebung bei Prostatakarzinom im Restaging bei Patienten mit biochemischen Versagen nach lokaler Behandlung. Eine Metaanalyse von 12 Studien mit 1055 Patienten zeigt eine hohe diagnostische Evidenz mit einer Sensitivität von 85%, Spezifität von 88% und DOR (Diagnostic Odds Ratio) von 41,4.

Bei Patienten mit nachgewiesenem aber unbehandeltem Prostatakarzinom zeigt eine Meta-Analyse von 11 Studien mit 5117 untersuchten Läsionen eine Sensitivität von 66%, eine Spezifität von 92% und DOR von 22,7. Aufgrund der geringeren Sensitivität wird die diagnostische Evidenz hier nicht als hoch eingestuft. Bei sorgfältiger Auswahl der in Frage kommenden Patienten scheint die Verwendung dieses bildgebenden Verfahrens sinnvoll, jedoch beschränkt auf Hochrisikopatienten, vor allem mit hohem Gleason-Score (8-10) und hohen PSA-Werten (>20 ng/ml).

Kinder und Jugendliche

Es sind keine Studien zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen publiziert.

Pharmakokinetik

[¹⁸F]-Fluorocholin verteilt sich nach i.v. Injektion rasch im Blutkreislauf. Die Pharmakokinetik setzt sich aus zwei rasch verlaufenden exponentiellen Komponenten und einer Konstanten zusammen. Die beiden raschen Phasen sind nach 3 Minuten nahezu beendet und repräsentieren mehr als 93% der maximalen Radioaktivitätskonzentration.

Organaufnahme

Die höchste Anreicherung erfolgt in Nieren, gefolgt von Leber und Milz. Anreicherung in Nieren und Blase entsteht vor allem durch Ausscheidung der Radioaktivität mit dem Urin.

Anreicherung in Leber und Lunge erreichen nach 10 Minuten ein Plateau. Anreicherung in der Leber erfolgt rasch innerhalb der ersten 10 Minuten nach i.v. Injektion und im Anschluss stark verlangsamt. Eine niedrige Anreicherung von Radioaktivität zeigt sich in den Speicheldrüsen, Bauchspeicheldrüse, Grosshirnrinde, Lunge, Tränendrüse und Nasenschleimhaut.

Metabolismus

[¹⁸F]-Fluorocholin folgt dem Metabolismus von Cholin. Es wird rasch durch den Cholintransporter aus der Blutbahn in die Zellen aufgenommen und durch Phosphorylierung durch das Enzym Cholin-Kinase in der Zelle festgehalten. Teile des entstandenen Phosphatidylcholins werden im Anschluss in die Zellmembran eingebaut.

Elimination

Die Ausscheidung des radioaktiven Wirkstoffs und seiner Metaboliten erfolgt über Niere und Blase. [¹⁸F]-Fluorocholin ist grösstenteils bereits 4-5 Minuten nach i.v. Injektion aus dem Blutkreislauf ausgewaschen.

Halbwertszeit

[¹⁸F]-Fluor hat eine physikalische Halbwertszeit von 110 Minuten. Zwölf Stunden nach der Injektion sind 98,93% der Aktivität zerfallen und 24 Stunden nach der Injektion sind 99,99% der Aktivität zerfallen.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik bei älteren Patienten wurde nicht gesondert untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht gesondert untersucht.

Patienten mit Nieren und Leberfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik bei Patienten mit Nieren und Leberfunktionsstörungen wurde nicht untersucht.

Präklinische Daten

Toxizität

Studien in Mäusen zeigten keine toxikologische Wirkung von [¹⁸F]-Fluorocholin. Untersuchungen in Mäusen zur akuten Toxizität zeigten, dass eine einmalige intravenöse Verabreichung von 1 mg/kg weder Mortalität noch andere Anzeichen klinischer Toxizität verursacht. Die Normaldosis in der radiopharmazeutischen Anwendung beim Menschen ist um mehr als den Faktor 100'000 niedriger.

Die mehrfache Gabe des Wirkstoffs wurde nicht untersucht, da dieses Arzneimittel nicht für eine regelmässige Anwendung vorgesehen ist. Untersuchungen zu Gentoxizität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt.

Organaufnahme

Die Organaufnahme in Mäusen zeigt eine nahezu statische Gewebeverteilung des radioaktiven Wirkstoffs, beginnend ab 10 Minuten bis 10 Stunden nach der Verabreichung. Die höchste physiologische Aufnahme des Wirkstoffs wurde in Nieren, Leber und Herz innerhalb der ersten 30 Minuten beobachtet, während in Pankreas, Darm, Milz, Knochen, Blase, Muskel, Gehirn und Blut nur niedrige Aktivitäten erfasst wurden.

Metabolismus

[¹⁸F]-Fluorocholin folgt dem Metabolismus von Cholin. Es wird rasch aus der Blutbahn in die Zellen aufgenommen und durch Phosphorylierung in der Zelle festgehalten. Teile des aufgenommenen [¹⁸F]-Fluorids werden im Anschluss in die Phospholipide der Zellmembran eingebaut und zerfallen dort zu nichtradioaktivem Sauerstoff.

Pharmakologische Wirkung

Für die eingesetzten Konzentrationen und Aktivitäten für diagnostische Untersuchungen wurde in Studien in Mäusen keine pharmakologische Aktivität gefunden.

Weder hämatologische (Leukozyten-, Erythrozyten- und Thrombozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit und) noch biochemische Parameter (Glucose, Cholesterin, Triglyzeride, Kreatinin, Harnstoff, Kalium, Alaninaminotransferase) zeigten statistisch signifikante Veränderungen.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel abgesehen von 0.9 % Kochsalzlösung nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Spezifische Warnhinweise

Bei Personen, welche eine kontrollierte natrium-/kochsalzarme Diät befolgen, muss berücksichtigt werden, dass der verabreichte Natriumgehalt bis zu 36 mg betragen kann.

SWAN-Cholin ist nicht geeignet für die Diagnostik von Hirntumoren, da es geringe Mengen des Ausgangsstoffes Dimethylaminoethanol enthalten kann, welches im spezifischen Fall von Hirntumoren die Anreicherung von [¹⁸F]-Fluorocholin in die Tumorzellen hemmt.

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen / Einschränkungen der Anwendbarkeit“.

Haltbarkeit

Bis zu 10 Stunden ab dem Zeitpunkt der Herstellung (Ende der Synthese). Das Arzneimittel darf nur bis zu der auf der Packung mit EXP bezeichneten Zeit des Herstellungstages verwendet werden.

Lagerungshinweise

Das Arzneimittel muss ausser Reichweite von Kindern und unter Beachtung der Strahlenschutzverordnung gelagert werden.

Anweisungen zur Zubereitung von radioaktiven Arzneimitteln

Zubereitung

Die Packung muss vor der Anwendung überprüft und die Aktivität muss mit einem Aktivimeter (Dosiskalibrator) bestimmt werden. Der Inhalt sollte unter aseptischen Bedingungen entnommen werden. Die Durchstechflaschen dürfen nicht vor der Desinfektion des Stopfens geöffnet werden, und die Lösung muss durch den Stopfen hindurch mittels Einwegspritze mit einer geeigneten Schutzabschirmung und sterilen Einwegnadeln oder mit einem dafür freigegebenen automatischen Anwendungssystem entnommen werden. Das Arzneimittel darf nicht verwen-

det werden, wenn die Unversehrtheit der Durchstechflaschen nicht gewährleistet ist.

Qualitätskontrolle

Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell überprüft werden. Es dürfen nur klare Lösungen, die frei von sichtbaren Partikeln sind, verwendet werden.

Gesetzliche Bestimmungen

Radiopharmaka dürfen nur durch qualifizierte Personen in speziell dafür bestimmten kontrollierten nuklearmedizinischen Bereichen gehandhabt und verabreicht werden. Empfang, Lagerung und Entsorgung unterliegen den strahlenschutzrechtlichen Bestimmungen des Bundesamtes für Gesundheit. Die Anwendung radioaktiver Stoffe am Menschen ist durch die Strahlenschutzverordnung (StSV, SR 814.501) gesetzlich geregelt. Die Verabreichung des Arzneimittels sollte so erfolgen, dass das Risiko einer Strahlenexposition der Anwender, unter anderem durch geeignete Abschirmungsmassnahmen auf ein Minimum reduziert wird. Die nicht verbrauchten radioaktiven Lösungen und die mit diesen kontaminierten Gegenstände müssen bis zum Abklingen der Aktivität auf die Freigrenze des Radionuklides in einem für diese Zwecke eingerichteten Abklingraum unter Beachtung der Strahlenschutzverordnung aufbewahrt werden.

Zulassungsnummer

66087

Packungen

15 ml Multidosis-Flakon aus Glas, verschlossen mit Stopfen und Aluminiumkapsel.

Jeder Multidosis-Flakon enthält je nach Bedarf des Anwenders 1.0 ml bis 10.0 ml einer Lösung, was zum Kalibrierzeitpunkt einer Aktivität von 222 bis 2222 MBq entspricht.

Packungsgrösse: eine Durchstechflasche

Abgabekategorie: A

Zulassungsinhaberin

SWAN Isotopen AG

SWAN-Haus

Inselspital

CH-3010 BERN

Stand der Information

Juli 2016

Composition

- Principe actif : [¹⁸F]-Fluoromethylcholin
- Excipients : Chaque ml de la solution pour injection contient les composants suivants :

Chlorure de sodium	9 mg
Eau pour injection	1 ml

 SWAN-Cholin ne contient pas d'agents conservateurs.
- Spécifications :

Radionucléide	[¹⁸ F]-Fluor
Pureté du radionucléide	>99.9%
Pureté radiochimique	≥95%

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

SWAN-Cholin est un produit radiopharmaceutique prêt à l'emploi pour application directe par voie intraveineuse. C'est une solution limpide et incolore. 1 ml contient 222 MBq du principe actif [¹⁸F]-fluoromethylcholine à la date et heure de calibration indiquée. La radioactivité spécifique est supérieure à 100 GBq/μmol. Un flacon contient entre 1 ml et 10 ml de solution injectable. L'activité par flacon se situe ainsi entre 222 MBq et 2222 MBq au moment de la calibration.

Indications / possibilités d'emploi

SWAN-Cholin est un médicament radioactif à usage diagnostique pour l'imagerie par la tomographie par émissions de positrons (TEP). SWAN-Cholin ne convient pas à l'usage radiothérapeutique. Le principe actif [¹⁸F]-fluoromethylcholine suit le métabolisme de la choline naturelle, qui est un substrat pour la synthèse de composants de la membrane cellulaire. L'accumulation de [¹⁸F]-fluoromethylcholine peut ainsi démontrer une formation accélérée de la membrane cellulaire due à une maladie.

Indications

Représentation de récidives locales, de ganglions lymphatiques et de métastases osseuses du cancer de la prostate. Re-staging de récidive biochimique lors de niveaux croissants de PSA (≥1 ng / ml). La TEP SWAN-Cholin est une méthode sensible pour l'évaluation de l'extension locale de la tumeur d'un cancer de la prostate prouvée par une biopsie ou histologiquement. SWAN-Cholin ne convient pas pour le diagnostic des tumeurs cérébrales.

Posologie / mode d'emploi

Un scan TEP avec SWAN-Cholin doit être fait et interprété uniquement par des médecins spécialistes formés.

Posologie

Le volume de SWAN-Cholin à injecter ne doit pas dépasser les 10 ml. L'Office Fédéral de la Santé Publique recommande une dose de 3 MBq/kg de poids corporel pour les adultes (mise à jour octobre 2015). La littérature spécialisée décrit l'injection de 3-4 MBq/kg de poids corporel.

Populations spéciales

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge.

Patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique

L'activité à administrer doit être évaluée soigneusement, une augmentation de l'exposition aux rayonnements étant possible chez ces patients. Voir rubrique "Mises en garde et précautions / Patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique". SWAN-Cholin est éliminé principalement par les reins et la vessie. Aucune étude approfondie sur la marge posologique et l'ajustement n'a été réalisée avec ce médicament dans

les populations normales et spécifiques. La pharmacocinétique de SWAN-Cholin chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été caractérisée.

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été publiée sur l'administration chez les enfants et les adolescents. L'administration chez les enfants et les adolescents n'est donc pas recommandée.

Mode d'administration

SWAN-Cholin est destiné à l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse. L'activité de SWAN-Cholin doit être mesurée avec un activimètre (calibrateur de dose) juste avant l'injection. SWAN-Cholin ne doit pas être dilué, mise à part avec une solution saline isotonique pour injection.

L'application doit être effectuée par voie intraveineuse uniquement, suivie d'un rinçage avec environ 10 ml de solution saline isotonique injectable afin de garantir l'administration de la dose entière. Si le volume d'injection est inférieur à 1 ml, seules des seringues de taille appropriée (1 ml) doivent être utilisées. Après l'injection, la seringue de 1 ml doit être remplie à nouveau avec de la solution de chlorure de sodium 0.9% et appliquée encore une fois pour garantir que le volume total d'activité a été injecté.

L'injection de SWAN-Cholin doit se faire strictement par voie intraveineuse, afin d'éviter une irradiation résultant d'une extravasation local ainsi que des artefacts d'imagerie.

Acquisition des images

Une approche en deux phases est recommandée. Dans la première étape, l'acquisition d'une image dynamique de la région pelvienne (une position, jusqu'à 8 minutes) devrait avoir lieu immédiatement après l'injection par voie intraveineuse pour obtenir une image claire du bassin et de la prostate sans interférence par l'accumulation d'urine radioactive dans la vessie.

A partir de 10 minutes après l'injection par voie intraveineuse, une prise de vue statique du corps entier devrait être faite. En cas de soupçons de lésions avec accumulation lente (p. ex. si le niveau PSA est élevé dans le sérum, mais les images statiques sont négatives), une nouvelle prise de vue du corps entier peut être effectuée après 50 à 60 minutes. Auparavant, le patient doit être invité à vider sa vessie. Des résultats faussement positifs peuvent survenir en raison d'une accumulation accrue de [¹⁸F]-fluorocholine en cas de prostatite, hyperplasie prostatique ou dans les tissus enflammés. Etant donné que SWAN-Cholin est un traceur de tumeurs non-spécifique, d'autres tumeurs et/ou maladies métastatiques peuvent apparaître positives.

Exposition aux rayonnements

Selon la publication n°80 de la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique) (Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, SAGE Publications, 2015) les doses de radiations absorbées par les patients sont les suivantes :

Dose absorbée par unité d'activité injectée (mGy/MBq)					
Organe	Adultes	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	0.020	0.024	0.038	0.059	0.100
Vessie	0.059	0.075	0.110	0.160	0.220
Surface osseuse	0.012	0.015	0.023	0.037	0.070
Cerveau	0.0087	0.011	0.018	0.030	0.056

Dose absorbée par unité d'activité injectée (mGy/MBq)					
Organe	Adultes	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Poitrine	0.0090	0.011	0.018	0.028	0.054
Vésicule biliaire	0.021	0.025	0.035	0.054	0.100
Voies gastro-intestinales					
Estomac	0.013	0.016	0.025	0.040	0.076
Intestin grêle	0.013	0.017	0.027	0.042	0.077
Colon	0.013	0.016	0.026	0.040	0.072
Cœur	0.020	0.026	0.041	0.063	0.110
Reins	0.097	0.120	0.160	0.240	0.430
Foie	0.061	0.080	0.120	0.180	0.330
Poumons	0.017	0.022	0.035	0.056	0.110
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	0.040	0.072
Pancréas	0.017	0.022	0.034	0.052	0.093
Moelle 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	0.050	0.077	0.120	0.220
Testicules	0.0098	0.013	0.020	0.031	0.057
Thymus	0.011	0.014	0.021	0.033	0.062
Thyroïde	0.011	0.014	0.022	0.037	0.070
Utérus	0.015	0.018	0.029	0.044	0.076
Autres organes	0.011	0.014	0.021	0.034	0.062
Dose efficace (mSv/MBq)	0.020	0.024	0.037	0.057	0.100

L'Office Fédéral de la Santé Publique recommande une dose de 3 MBq/kg de poids corporel (mise à jour octobre 2015). Pour la [¹⁸F]-fluoromethylcholine, la dose efficace résultant de l'administration d'une activité de 210 MBq pour un adulte pesant 70 kg est d'environ 4.2 mSv. Pour cette activité, les doses de radiations suivantes sont délivrées aux organes critiques : reins 20.4 mGy, foie 12.8 mGy et vessie 12.4 mGy.

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Mises en garde et précautions

Limitations à l'application

Un blocage androgénique efficace, ou qui abaisse de manière thérapeutique le niveau PSA, semble réduire la probabilité d'une TEP correctement positive.

L'injection de SWAN-Cholin doit se faire strictement par voie intraveineuse, afin d'éviter une irradiation résultant d'une extravasation local ainsi que des artefacts d'imagerie.

Bénéfice individuel / justification des risques

Chez chaque patient, l'exposition aux rayonnements doit se justifier sur la base du bénéfice diagnostique attendu. L'activité administrée doit, dans tous les cas, être aussi basse que raisonnablement possible pour obtenir l'information diagnostique requise.

Patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique

Chez ces patients, le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement considéré, une augmentation de l'exposition aux rayonnements étant possible chez ces patients. SWAN-Cholin est principalement excrété par le système hépatobiliaire. Les patients atteints d'insuffisance hépatique sont potentiellement plus exposés aux rayonnements. Voir rubrique "Posologie / Populations spéciales".

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été publiée sur l'administration chez les enfants et les adolescents. L'administration chez les enfants et les adolescents n'est donc pas recommandée.

Après l'enquête

Il est recommandé d'éviter tout contact étroit entre le patient et les jeunes enfants pendant les 12 heures suivant l'injection. Le patient doit être encouragé à boire suffisamment, après l'enquête, afin d'accélérer la vidange de la vessie.

Interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Grossesse, allaitement

Femmes en âge de procréer

Toute éventualité de grossesse doit être écartée avant l'administration. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire.

Grossesse

Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également l'irradiation du fœtus. Seuls les examens essentiels doivent par conséquent être pratiqués pendant la grossesse. Aucune étude n'a été réalisée chez la femme enceinte. Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer les effets de [¹⁸F]-fluorométhylcholine sur la reproduction.

Allaitement

Avant d'administrer SWAN-Cholin à une femme en période d'allaitement, il faut envisager si on peut repousser raisonnablement l'examen jusqu'à la fin de l'allaitement, sachant que la radioactivité passe dans le lait maternel. Si l'administration est considérée comme nécessaire, l'allaitement doit être suspendu pendant au moins 12 heures et le lait produit pendant cette période doit être éliminé. Tout contact étroit avec des nourrissons doit être limité pendant les 24 premières heures suivant l'injection.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur l'effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines. SWAN-Cholin n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Effets indésirables

Les concentrations de [¹⁸F]-fluorocholine recommandées pour l'application diagnostique ne devraient avoir aucun effet pharmacologique. Aucun effet indésirable n'a été observé à ce jour suite à l'application de [¹⁸F]-fluorocholine.

Le rayonnement ionisant peut déclencher un cancer et des dommages génétiques. Le plus grand risque de l'administration de SWAN-Cholin résulte donc de l'exposition du patient aux radiations. A l'activité maximale recommandée de 210 MBq, l'exposition au rayonnement reste inférieure à 5 mSv, ce qui rend faible la probabilité de survenue de tels effets.

Des réactions allergiques et des phénomènes anaphylactiques ne devraient pas se produire, ne peuvent cependant pas être totalement exclues.

Surdosage

L'activité de SWAN-Cholin doit être mesurée avec un activimètre avant l'injection.

L'éventualité d'un surdosage au sens pharmacologique est très peu probable aux doses utilisées à des fins diagnostiques.

En cas de surdosage de SWAN-Cholin, 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. L'administration de furosémide peut accélérer l'élimination de la fraction excrétée par les reins.

Propriétés / Effets

Classe pharmacologique: radiopharmaceutique à usage diagnostique; Code ATC: V09IX07

Les concentrations de [¹⁸F]-fluorocholine recommandées pour l'application diagnostique ne devraient avoir aucun effet pharmacologique.

Propriétés physiques

Le [¹⁸F]-fluor a une demi-vie physique de 110 minutes. 12 heures après l'injection, 98,93% du [¹⁸F]-fluor a décroît et 24 heures après l'injection 99,99%.

Le [¹⁸F]-fluor émet par rayonnement un positron dont l'énergie est de 634 keV, suivi par l'annihilation d'un photon en oxygène stable avec une énergie de 511 keV.

Mécanisme d'action

La choline naturelle est un composant de phospholipides, constituants essentiels de la membrane cellulaire. Les cellules en prolifération du cancer de la prostate présentent un taux de synthèse accrue de la membrane. La choline est ainsi un excellent biomarqueur pour détecter les cellules cancéreuses à croissance rapide. La [¹⁸F]-fluorocholine radiomarquée est transportée de manière similaire à la choline à travers la membrane cellulaire et est soumise par la suite au même métabolisme. L'enzyme choline-kinase transforme la [¹⁸F]-fluorocholine en [¹⁸F]-fluorocholine-phosphate, qui est incapable de diffuser hors de la cellule. La fixation de radioactivité dans le tissu tumoral peut fournir en scan TEP un contraste clair au tissu sain environnant.

Efficacité clinique

Des méta-analyses de l'efficacité clinique de la [¹⁸F]-fluorocholine publiées dans la littérature spécialisée montrent surtout l'importance de l'imagerie TEP/CT en cas de cancer de la prostate en re-staging chez les patients souffrant d'insuffisance biochimique après un traitement local. Une méta-analyse de 12 études avec 1055 patients montre une évidence diagnostique élevée avec une sensibilité de 85%, une spécificité de 88% et un DOR (Diagnostic Odds Ratio) de 41,4.

Chez des patients atteints du cancer de la prostate prouvé mais non-traité, une méta-analyse de 11 études avec 5117 lésions étudiées montre une sensibilité de 66%, une spécificité de 92% et un DOR de 22,7. En raison de la plus faible sensibilité, l'évidence diagnostique n'est pas considérée être élevée dans ce cas. L'utilisation de cette méthode d'imagerie semble faire sens avec une sélection rigoureuse des patients éligibles, cependant limité aux patients à haut risque, en particulier avec un score de Gleason élevé (8-10) et des niveaux de PSA élevés (>20 ng/ml).

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été publiée sur l'application chez les enfants et les adolescents.

Pharmacocinétique

Après injection par voie intraveineuse, la [¹⁸F]-fluorocholine est distribuée rapidement dans la circulation sanguine. La pharmacocinétique est faite de deux composantes exponentielles se déroulant rapidement et d'une composante constante. Les deux phases rapides sont presque terminées après 3 minutes et représentent plus de 93% de la concentration radioactive maximale.

Fixation aux organes

La fixation maximale a lieu dans les reins, ensuite dans le foie et la rate. La fixation dans les reins et la vessie est principalement due à l'élimination de la radioactivité par l'urine.

La fixation dans le foie et les poumons atteint un plateau après 10 minutes. La fixation dans le foie est rapide pendant les premières 10 minutes après l'injection par voie intraveineuse et fortement ralentie par la suite. Une faible fixation de radioactivité a lieu dans les glandes salivaires, le pancréas, le cortex cérébral, le poumon, la glande lacrymale et la muqueuse nasale.

Métabolisme

La [¹⁸F]-fluorocholine suit le métabolisme de la choline. Elle est rapidement absorbée par le transporteur de choline de la circulation sanguine vers les cellules et retenue dans la cellule par la phosphorylation par l'enzyme choline-kinase. Une partie de la phosphatidylcholine est par la suite intégrée dans la membrane cellulaire.

Élimination

L'élimination du principe actif radioactif et de ses métabolites passe via les reins et la vessie. La majorité de la [¹⁸F]-fluorocholine est lessivée de la circulation sanguine après 4-5 minutes après l'injection par voie intraveineuse.

Demi-vie

[¹⁸F]-fluor a une demi-vie physique de 110 minutes. 12 heures après l'injection, 98,93% du [¹⁸F]-fluor a décroît et 24 heures après l'injection 99,99%.

Patients âgés

La pharmacocinétique chez les patients âgés n'a pas été caractérisée séparément.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique chez les enfants et les adolescents n'a pas été caractérisée séparément.

Patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique

La pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique n'a pas été caractérisée séparément.

Données précliniques

Toxicité

Etudes chez la souris ne montrent aucun effet toxicologique de la [¹⁸F]-fluorocholine. Etudes chez la souris pour la toxicité aiguë montrent qu'une seule injection par voie intraveineuse de 1 mg/kg ne provoque ni mortalité ni d'autres signes de toxicité clinique. La dose normale de l'application radiopharmaceutique chez l'homme est plus basse par un facteur de plus de 100'000.

L'administration de doses multiples n'a pas été étudiée, le médicament n'étant pas destiné à être administré de façon régulière. Aucune étude de génotoxicité, cancérogénicité ou de reproxicité n'a été réalisée.

Fixation aux organes

La fixation aux organes chez les souris montre une distribution tissulaire quasi statique du principe actif radioactif à partir de 10 minutes à 10 heures après l'administration. La fixation physiologique la plus élevée du principe actif a été observée dans les reins, le foie et le coeur dans les 30 premières minutes, alors que dans le pancréas, l'intestin, la rate, les os, la vessie, le muscle, le cerveau et le sang que de faibles activités ont été enregistrées.

Métabolisme

La [¹⁸F]-fluorocholine suit le métabolisme de la choline. Elle passe rapidement de la circulation sanguine dans les cellules et y est retenue par phosphorylation. Parties du [¹⁸F]-fluorure absorbé sont intégrées par la suite dans les phospholipides de la membrane cellulaire et s'y décomposent en oxygène non-radioactif.

Actions pharmacologiques

Pour les concentrations et activités utilisées dans les examens de diagnostic aucune activité pharmacologique n'a été trouvée dans les études chez la souris.

Ni paramètres hématologique (leucocytes, érythrocytes et numération plaquettaire, hémoglobine, hématocrite) ni biochimique (glucose, cholestérol, triglycérides, créatinine, urée, potassium, alanine aminotransférase) n'ont montré des changements statistiquement significatifs.

Remarques particulières

Incompatibilités

Comme aucune étude de sécurité médicale n'a été réalisée, ce médicament ne doit pas être dilué avec d'autres médicaments, mise à part avec une solution saline 0.9 %.

Précautions particulières

Chez les personnes qui suivent un régime alimentaire contrôlé sodium/chlorure de sodium on doit tenir compte que la teneur en sodium administré peut être jusqu'à 36 mg.

SWAN-Cholin ne convient pas pour le diagnostic de tumeurs du cerveau, car il peut contenir de faibles quantités du matériel de départ diméthyl-laminoéthanol qui, dans le cas spécifique des tumeurs cérébrales, inhibe l'accumulation de la [¹⁸F]-fluorocholine dans les cellules tumorales.

Influence sur les méthodes de diagnostic

Voir rubrique "Mises en garde et précautions / Limitations à l'application".

Durée de conservation

Jusqu'à 10 heures à compter de la fin de la production (fin de synthèse). Le médicament peut seulement être utilisé jusqu'à l'heure du jour de production indiquée par EXP sur l'emballage.

Remarques concernant le stockage

Le médicament doit être conservé hors de portée des enfants et conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

Anweisungen zur Zubereitung von radioaktiven Arzneimitteln

Préparation

Avant l'utilisation, le conditionnement doit être vérifié et l'activité mesurée à l'aide d'un calibrateur de dose. Le contenu doit être prélevé aseptiquement. Les flacons ne doivent pas être ouverts avant la désinfection du bouchon. La solution doit être prélevée à travers le bouchon à l'aide d'une seringue munie d'une protection appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique, ou d'un système d'application automatique

validé. Le médicament ne doit être utilisé si l'intégrité des flacons n'est pas garantie.

Contrôle qualité

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.

Dispositions légales

Les produits radiopharmaceutiques doivent être réceptionnés et administrés uniquement par des personnes qualifiées dans des cadres de la médecine nucléaire désignés. Leur réception, stockage et élimination sont soumis aux réglementations de l'Office Fédéral de la Santé Publique. L'utilisation de substances radioactives chez l'homme est réglementée par l'ordonnance sur la radioprotection (ORap, SR 814.501). L'administration du médicament doit être réalisée de façon à minimiser le risque de l'irradiation des opérateurs, entre autre par des mesures appropriées (p. ex. blindage, écran de protection).

Les solutions radioactives non utilisées ainsi que les objets contaminés par elles doivent impérativement être conservés dans une pièce destinée à la décroissance de la radioactivité, jusqu'à diminution de la radioactivité en dessous du seuil de dérogation du nucléide concerné et en respectant l'ordonnance sur la radioprotection.

Numéro d'autorisation

66087

Présentation

Flacon multi-dose de 15 ml en verre, fermé par un bouchon et scellé par une capsule en aluminium. Chaque flacon multi-dose est rempli d'une solution de 1,0 à 10,0 ml, selon les besoins de l'utilisateur, ce qui correspond à 222 à 2222 MBq à la date et l'heure de calibration.

Taille du conditionnement: un flacon

Catégorie de remise: A

Titulaire de l'autorisation

SWAN Isotopen AG

SWAN-Haus

Inselspital

CH-3010 BERN

Mise à jour de l'information

Juillet 2016