

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

(18F) Fluorocholine Biont

880-6000 MBq/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 880-6000 MBq fluórcholín (^{18}F) chloridu v dátume a čase kalibrácie (koniec času syntézy). Celková aktivita injekčnej liekovky sa pohybuje od 176 MBq do 60000 MBq v dátume a čase kalibrácie (koniec času syntézy).

Rádionuklid fluór (^{18}F) sa rozpadá na stabilný kyslík (^{18}O) s polčasom premeny 110 minút emitovaním pozitronov s maximálnou energiou 634 keV s následnou fotónovou anihiláciou s energiou 511 keV.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každý ml roztoku (18F) Fluorocholine Biont obsahuje 3,5 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný roztok s pH 4,5 – 8,5

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tento liek je určený len na diagnostické použitie.

Fluórcholín (^{18}F) chlorid je indikovaný na použitie pozitronovou emisnou tomografiou (PET).

(18F) Fluorocholine Biont sa používa na zobrazovanie u pacientov podstupujúcich onkologické diagnostické vyšetrenia opisujúce funkciu alebo ochorenia, pri ktorých diagnostickým cieľom je zvýšená akumulácia cholínu jednotlivými orgánmi a tkanivami.

Pre PET s fluórcholín (^{18}F) chloridom boli dostatočne zdokumentované nasledujúce indikácie:

Karcinóm prostaty

- Zistenie kostných metastáz u vysoko rizikových pacientov.

Hepatocelulárny karcinóm

- Lokalizácia intrahepatálnych lézií dokázaného dobre diferencovaného hepatocelulárneho karcinómu.
- Ako doplnujúce vyšetrenie k FDG-PET: charakterizácia pečňových uzlov a/alebo hodnotenie rozsahu dokázaného alebo vysoko pravdepodobného hepatocelulárneho karcinómu, ak FDG-PET neprinesla jednoznačný záver alebo ak je plánovaný chirurgický výkon alebo transplantácia.

(18F) Fluorocholine Biont je indikovaný dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a starší pacienti

Odporúčaná aktivita pre dospelých pacientov s hmotnosťou 70 kg je od 140 do 280 MBq podávaná priamou intravenóznou injekciou. Táto aktivita musí byť prispôsobená telesnej hmotnosti pacienta a typu použitej PET alebo PET/CT kamery. Dávky podávané v štúdiách boli všeobecne v rozmedzí 2 - 4 MBq / kg až do 400 MBq.

Pediatrická populácia

Pre pacientov vo veku do 18 rokov nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, týkajúce sa bezpečnosti a diagnostickej účinnosti lieku, preto sa použitie v onkologickej pediatrii neodporúča.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Množstvo podanej aktivity je potrebné starostlivo zvážiť, nakoľko je u týchto pacientov možná vyššia radiačná záťaž.

Pre tento liek neboli uskutočnené rozsiahle štúdie prispôsobenia dávky pre túto rizikovú populáciu. Farmakokinetika fluórcholín (¹⁸F) chloridu u pacientov s renálnou insuficienciou nebola hodnotená.

Spôsob podávania

Liek má byť aplikovaný priamou intravenóznou injekciou.

Aktivita fluórcholín (¹⁸F) chloridu musí byť zameraná aktivimetrom bezprostredne pred podaním. Injekcia fluórcholín (¹⁸F) chloridu musí byť intravenózna, aby sa zabránilo ožiareniu v dôsledku lokálnej extravazácie, ako aj artefaktom pri zobrazovaní. Liek má byť aplikovaný priamou intravenóznou injekciou.

Na prípravu pacienta pozri časť 4.4.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 12.

Snímanie obrazu

Pri karcinóme prostaty: dynamická akvizícia PET obrazu oblasti panvy vrátane lôžka prostaty a panvových kostí, počas 8 minút, začínajúca 1 min po injekcii, alebo ak to nie je uskutočniteľné jedna 2 min statická akvizícia začínajúca od 1 min po injekcii. Pre všetky indikácie: "Statická" celotelová PET akvizícia začínajúca 10 až 20 minút po injekcii. Pri pochybnostiach o léziách s pomalou akumuláciou (napr. negatívne statické nálezy napriek zvýšeným sérovým hladinám PSA), druhá statická akvizícia môže byť uskutočnená po jednej hodine.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- gravidita

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Histopatológia

Na potvrdenie diagnózy prostaty je primárnym zdrojom histopatológia, kvôli falošne pozitívnym výsledkom v benígnych zápalových tkanivách.

Možnosti vzniku hypersensitivity alebo anafylaktickej reakcie

Ak sa objaví hypersenzitivita alebo anafylaktická reakcia musí byť podávanie lieku okamžite prerušené a v prípade nutnosti zahájená intravenózna liečba. Na umožnenie okamžitého zásahu v naliehavých situáciách, potrebné lieky a vybavenie, ako napríklad endotracheálna trubica a dýchací prístroj musia byť okamžite k dispozícii.

Zohľadnenie individuálneho prínosu/rizika

U všetkých pacientov musí byť expozícia žiarenia odôvodnená očakávaným diagnostickým prínosom. Podávaná aktivita by mala byť v každom prípade čo najnižšia, aby sa dosiahla požadovaná diagnostická informácia.

Porucha funkcie obličiek a pečene

U pacientov so zníženou funkciou obličiek, je nutné starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika vyšetrenia, keďže je tu možnosť zvýšenej radiačnej záťaže. Aktivita by mala byť v prípade potreby upravená.

Starší pacienti

U starších pacientov je potrebná opatrnosť, pretože môžu byť citlivejší aj z dôvodu zníženej funkcie obličiek.

Pediatrická populácia

Pre informácie o použití u pediatrickej populácii pozri časť 4.2 alebo 5.1.

Príprava pacienta

(18F) Fluorocholine Biont sa má podávať pacientom, ktorí sú nalačno minimálne 6 hodín. Príjem tekutín nemá byť obmedzený.

Aby sa získali snímky s najlepšou kvalitou a pre zníženie radiačnej expozície močového mechúra, majú pacienti piť dostatočné množstvo tekutín, pred PET a po PET vyšetrení má byť vyprázdnený močový mechúr.

Aby sa zabránilo zvýšenej fixácii značenej látky v svaloch, odporúča sa pacientom vyhýbať sa všetkým namáhavým fyzickým aktivitám pred vyšetrením, a v čase medzi injekciou a snímaním a počas snímania obrazov majú ostať v pokoji.

Po vyšetrení

Odporúča sa zabrániť blízkeho kontaktu pacienta s dojčatami a tehotnými ženami počas prvých 12 hodín po podaní injekcie.

Osobitné upozornenia

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na aplikovanú dávku. V závislosti od času podania injekcie môže byť obsah sodíka v niektorých prípadoch vyšší ako 1 mmol (23 mg). To treba vziať do úvahy u pacientov na diéte s nízkym obsahom sodíka.

WHO odporúča maximálny denný príjem 2 g sodíka pre zdravého dospelého človeka.

Predbežné opatrenia s ohľadom na environmentálne riziká pozri časť 6.6.

Odporúčaná aktivita pre dospelých s hmotnosťou 70 kg je 2 až 4 MBq / kg podávaná formou priamej intravenózneho injekcie. Túto aktivitu je potrebné prispôbiť telesnej hmotnosti pacienta a použitému typu PET alebo PET / CT kamery. Dávky podávané v štúdiách boli všeobecne v rozmedzí 2 - 4 MBq / kg až do 400 MBq.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antiandrogénna liečba

Každá nedávna zmena liečby musí viesť k prehodnoteniu indikácie PET s liekom (18F) Fluorocholine Biont, zohľadňujúc očakávaný vplyv na manažment pacienta.

ADT spôsobuje zníženie objemu nádoru a metabolizmu buniek, čo by následne mohlo sťažiť ich detekciu pomocou zobrazovania.

Kolchicín a ďalšie antimitotické chemoterapeutiká

Kolchicín a antimitotické lieky môžu ovplyvniť biodistribúciu lieku (18F) Fluorocholine Biont, pretože môžu ovplyvniť objem nádoru a metabolizmus buniek. Preto sa odporúča zvážiť to počas prvých týždňov po liečbe. Z dôvodu nedostatku údajov však nie je známa presná dĺžka účinku. Indikácia PET s fluorcholín (18F) chloridom pred uplynutím tohto obdobia musí byť dôsledne dokumentovaná.

Faktory stimulujúce krvotvorbu (colony stimulating factors, CSF)

Pri podávaní rastových hormónov (CSFs) dochádza počas niekoľkých dní ku zvýšenej absorpcii fluórcholín (¹⁸F) chloridu v kostnej dreni a slezine, čo je potrebné zohľadniť pri interpretácii obrazov PET. Túto interferenciu môže znížiť dodržanie minimálne 5 dňového intervalu medzi CSF terapiou a PET snímaním.

Je potrebné vyhnúť sa látkam, ktoré môžu ovplyvňovať prerušenie, počas primeranej doby pôsobenia pred zobrazením PET.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ak je nevyhnutné aplikovať rádioaktívny liek žene vo fertilnom veku, vždy je nevyhnutné presvedčiť sa o tom, či nie je tehotná. Každá žena, ktorej vynechala menštruácia, by sa mala považovať za tehotnú, pokiaľ sa nepreukáže opak. V prípade neistoty možného tehotenstva (vynechaná menštruácia, nepravidelná menštruácia, atď.) majú byť navrhnuté alternatívne vyšetrovacie metódy bez využitia zdrojov ionizujúceho žiarenia (ak také existujú).

Gravidita

Používanie lieku (18F) Fluorocholine Biont je kontraindikované počas gravidity (pozri časť 4.3).

Vyšetrenia s rádionuklidmi realizované u gravidných žien zahŕňajú aj ožiarenie plodu.

Počas gravidity môžu byť vykonané len absolútne nevyhnutné vyšetrenia, ktorých benefit významne prevýši riziko pre matku a plod.

Dojčenie

Pred aplikáciou rádiofarmák dojčiacim matkám je potrebné zvážiť, či sa nedá podanie rádiofarmaka odložiť na dobu, kedy bude dojčenie ukončené a tiež najvhodnejšiu voľbu rádiofarmaka s ohľadom na jeho vylučovanie do materského mlieka. Ak je aplikácia nevyhnutná, treba prerušiť dojčenie na 12 hodín a všetko mlieko vytvorené v priebehu tejto doby treba znehodnotiť.

Blízky kontakt s dojčatami má byť obmedzený v období počas 12 hodín po injekcii.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vplyv fluórcholín (18F) chloridu na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje nebol hodnotený.

4.8 Nežiaduce účinky

Doteraz neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky.

Nakoľko je podané množstvo látky veľmi nízke, najväčšie riziko vyplýva z expozície ionizujúcemu žiareniu. Expozícia ionizujúcim žiarením môže spôsobiť rakovinu alebo potenciálny vznik dedičných porúch.

Pravdepodobnosť výskytu nežiaducich účinkov je však nízka, nakoľko efektívna dávka pri podaní maximálnej odporúčanej aktivity 280 MBq (4MBq/kg u osoby s hmotnosťou 70kg) fluórcholín (18F) chloridu je 5,6mSv.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Ak sa podá nadmerná dávka fluórcholín (18F) chloridu, treba aplikovanú dávku eliminovať zvýšeným vylučovaním rádiofarmaka pomocou forsírovanej diurézy s častým vyprázdňovaním močového mechúra. Môže byť nápomocné odhadnúť aplikovanú efektívnu dávku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné diagnostické rádiofarmaká na detekciu nádorov, ATC kód: V09IX07

Mechanizmus účinku / farmakodynamické účinky

Pri odporúčaných chemických koncentráciách pre diagnostické vyšetrenie je nepravdepodobné, že by fluórcholín (¹⁸F) chlorid vykazoval farmakodynamickú aktivitu. Jeho diagnostické použitie spočíva v schopnosti biodistribúcie a biotransformácie cieľovými bunkami.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Rozhodnutie o registrácii (¹⁸F) Fluorocholine Biont bolo vydané na základe osvedčeného používania a pomer benefitu a rizika bol stanovený analýzou literárnych údajov. Žiadna pivotná štúdia nebola držiteľom rozhodnutia o registrácii realizovaná, čo je v prípade osvedčených liekov používaných v rámci EÚ viac ako 10 rokov prijateľné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia a biotransformácia

Fluórcholín (¹⁸F) chlorid je analóg cholínu (prekursora biosyntézy fosfolipidov), v ktorom bol atóm vodíka nahradený fluórom (¹⁸F). Po prechode cez bunkovú membránu pomocou transportného mechanizmu je cholín fosforylovaný cholínkinázou (CK). V ďalšom kroku je fosforylcholín premenený na cytidín cholín difosfát [(CDP)-cholín] a následne je zabudovaný do fosfatidylcholínu, ktorý je súčasťou bunkovej membrány.

Orgánová akumulácia

Zistilo sa, že aktivita CK je v malígnych bunkách nadmerne regulovaná. To vysvetľuje akumuláciu cholínu v týchto bunkách, a tým silný signál rádioaktívne značeného cholínu po podaní.

Ukázalo sa, že metabolizmus analógového fluórcholín (¹⁸F) chloridu pozorne sleduje metabolizmus cholínu. Avšak v krátkych časových intervaloch PET skenovania (menej ako 1 hodina) a polčase rádionuklidu fluoridu-18 (110 minút) je hlavným rádioaktívne označeným metabolitom fosforylovaný fluórcholín (¹⁸F) chlorid.

Koncentrácia rádioaktivity (¹⁸F) v pečeni sa rýchlo zvyšuje počas prvých 10 minút a potom sa zvyšuje už len pomaly. Koncentrácia rádioaktivity (¹⁸F) v pľúcach je relatívne nízka počas celej doby. Najvyššia akumulácia je v obličkách, následne v pečeni a slezine. Je dobre známe, že ¹⁸F-cholín sa môže akumulovať v rôznych tkanivách vrátane priečne pruhovaného svalu, aj keď ide o nedostatočne odporúčaný nález, ktorý sa zdá byť spojený s fyzickou aktivitou, s najväčšou pravdepodobnosťou v dôsledku zvýšeného lokálneho prekrvenia a do istej miery je to pravdepodobne nevyhnutné.

Eliminácia

Farmakokinetika zodpovedá modelu, ktorý má 2 rýchle exponenciálne zložky plus konštantnú zložku. Dve rýchle fázy, ktoré sú takmer ukončené 3 min po podaní predstavujú > 93 % maximálnej koncentrácie rádioaktivity. Rádiofarmakum je tak prevažne eliminované počas prvých 5 minút po podaní.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Jednorazové intravenózne podanie neriedenej testovanej látky fluórcholín (¹⁸F) chloridu, v objemovej dávke 5 ml/kg, nevyvoláva žiadne známky toxicity u potkanov. Štúdie mutagenity fluórcholín (¹⁸F) chloridu nie sú k dispozícii. Štúdie mutagenity a dlhodobé štúdie karcinogenity neboli vykonané. Štúdie na reprodukčnú toxicitu u zvierat neboli realizované.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný 0.9 %

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6 a 12.

6.3 Čas použiteľnosti

(18F) Fluorocholine Biont sa môže použiť do 12 hodín od dátumu a času kalibrácie (koniec času syntézy) uvedených v Certifikáte o prepustení šarže.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke. Uchovávajúte v pôvodnom obale.

Po prvom použití uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke.

Liek sa má uchovávať v súlade s národnými predpismi pre rádioaktívne materiály.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Viacdávková injekčná liekovka, vyrobená z neutrálneho bezfarebného skla typu I podľa Európskeho liekopisu uzatvorená uzáverom a zabezpečená hliníkovou objímkou.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 0,2 až 10 ml roztoku, čo zodpovedá koncentrácii 880-6000 MBq/ml v čase kalibrácie (koniec času syntézy).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné upozornenia

Rádiofarmaká môžu prijímať, používať a podávať iba oprávnené osoby vo vybraných zdravotníckych zariadeniach.

Príjem rádiofarmák, ich skladovanie, používanie, preprava a kontrola sú predmetom povolení a/alebo licencií kompetentných inštitúcií.

Rádiofarmaká sa musia pripravovať spôsobom, ktorý spĺňa požiadavky na radiačnú bezpečnosť a farmaceutickú kvalitu. Je potrebné dodržiavať príslušné aseptické postupy.

Ak je kedykoľvek pri príprave tohto lieku narušená celistvosť daného obalu, nemá sa používať.

Spôsob prípravy a podávania musia umožniť zníženie rizika kontaminácie a ožiarenia personálu na najnižšiu možnú mieru. Používanie ochranného tienenia je povinné.

Na inštrukcie týkajúce sa možného riedenia lieku pred podaním, pozri časť 12.

Podanie rádiofarmaka vytvára riziko pre ďalšie osoby v dôsledku externého ožiarenia alebo kontaminácie rozliatím moču, zvratkov, atď. Musia sa preto prijať opatrenia pre radiačnú ochranu v súlade s národnými predpismi.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

BIONT, a.s.
Karloveská 63
842 29 Bratislava
Slovensko

tel: +421 2 206 70 749
 fax: +421 2 206 70748
 e-mail: biont@biont.sk

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

88/0246/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. novembra 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2022

11. DOZIMETRIA

Nižšie uvedená tabuľka ukazuje dozimetrické údaje vypočítané podľa štvrtého dodatku publikácie ICRP 53 (Medzinárodná komisia pre rádiologickú ochranu).

Orgán	Absorbovaná dávka na jednotku podanej aktivity (mGy/MBq)				
	Dospelí	15 roční	10 roční	5 roční	1 roční
Nadobličky	0.020	0.024	0.038	0.059	0.10
Močový mechúr	0.059	0.075	0.11	0.16	0.22
Povrchy kostí	0.012	0.015	0.023	0.037	0.070
Mozog	0.0087	0.011	0.018	0.030	0.056
Prsia	0.0090	0.011	0.018	0.028	0.054
Žlčník	0.021	0.025	0.035	0.054	0.10
Gastrointestinálny trakt					
Žalúdok	0.013	0.016	0.025	0.040	0.076
Tenké črevo	0.013	0.017	0.027	0.042	0.077
Hrubé črevo	0.013	0.016	0.026	0.040	0.072
Stena hrubého čreva – horná časť	0.014	0.017	0.027	0.043	0.078
Stena hrubého čreva – dolná časť	0.012	0.015	0.024	0.037	0.064
Srdce	0.020	0.026	0.041	0.063	0.11
Obličky	0.097	0.12	0.16	0.24	0.43
Pečeň	0.061	0.080	0.12	0.18	0.33
Pľúca	0.017	0.022	0.035	0.056	0.11
Svaly	0.011	0.013	0.021	0.033	0.061
Pažerák	0.011	0.014	0.021	0.033	0.062
Vaječníky	0.013	0.016	0.026	0.040	0.072
Pankreas	0.017	0.022	0.034	0.052	0.093
Kostná dreň	0.013	0.016	0.024	0.036	0.066
Koža	0.0080	0.0098	0.016	0.025	0.049

Slezina	0.036	0.050	0.077	0.012	0.22
Semenníky	0.0098	0.013	0.020	0.031	0.057
Týmus	0.011	0.014	0.021	0.033	0.062
Štítna žľaza	0.011	0.014	0.022	0.037	0.070
Maternica	0.015	0.018	0.029	0.044	0.076
Ostatné orgány	0.012	0.014	0.021	0.034	0.062
Efektívna dávka (mSv/MBq)	0.020	0.024	0.037	0.057	0.10

Efektívna dávka vplývajúca z podania maximálnej odporúčanej aktivity 280 MBq fluórcholín (18F) chloridu (4MBq/kg pre dospelú osobu s hmotnosťou 70 kg) je približne 5,6 mSv.
 Pri priemernej aplikovanej aktivite 280 MBq sú typické radiačné dávky dodané do kritických orgánov, obličiek, pečene, močového mechúra a sleziny 27,16 mGy, 17,08 mGy, 16,52 mGy a 10,08 mGy.

12. POKYNY NA PRÍPRAVU RÁDIOFARMÁK

Balenie sa musí pred použitím skontrolovať a aktivita zmerať pomocou aktivimetra (merača rádioaktivity).
 Liek sa môže nariediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Natiahnutie roztoku sa musí vykonať za aseptických podmienok. Injekčná liekovka sa nesmie otvoriť pred dezinfekciou zátky, roztok sa má natiahnuť cez zátku pomocou jednorazovej sterilnej injekčnej striekačky s vhodným ochranným krytím a pomocou jednorazovej sterilnej ihly.

Kontrola kvality

Roztok sa má pred použitím vizuálne skontrolovať. Používať sa má len číry roztok bez viditeľných častíc.
 Ak je narušená celistvosť tejto injekčnej liekovky, liek sa nemá používať.