

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AtlantiScan

(¹⁸F-fluorodéoxyglucose (¹⁸F-FDG))

Solution parentérale, jusqu'à 7,4 GBq/mL
Produit radiopharmaceutique à usage diagnostique

**Nova Scotia Health Authority, Diagnostic Imaging Victoria General Site
1276 South Park Street
Halifax, NS B3H 2Y9**

Date de rédaction : 2011-01-05
Date de la dernière révision : 2015-04-30
Numéro de contrôle : 184655

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION	3
Caractéristiques physiques	3
Irradiation externe	4
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS	5
AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
Considérations posologiques	8
Posologie	8
Administration	8
Acquisition et interprétation des images	8
Instructions pour la préparation et l'utilisation	9
Directives pour le contrôle de la qualité	9
DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS	9
SURDOSAGE	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
Mécanisme d'action	10
Pharmacodynamique	10
Pharmacocinétique	10
Populations particulières et conditions spéciales	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	11
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	11
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	13
Substance médicamenteuse	13
Caractéristiques du produit	13
ESSAIS CLINIQUES	13
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	13
TOXICOLOGIE	14
RÉFÉRENCES	14
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	17

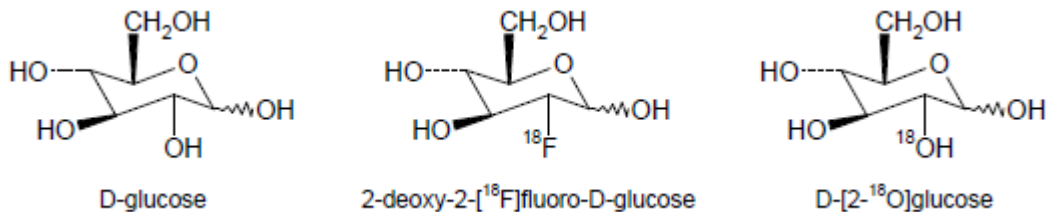
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Intraveineuse	Solution parentérale/ Contient jusqu'à 7,4 GBq/mL (200 mCi/mL) dans un flacon de 25 mL	Aucun

Le Fludeoxyglucose F18 Injection est un produit radiopharmaceutique émetteur de positrons utilisé comme auxiliaire de la tomographie par émission de positrons (TEP) pour l'évaluation du métabolisme anormal du glucose.

Le principe actif 2-déoxy-2-[¹⁸F] fluoro-D-glucose, abrégé en ¹⁸F-FDG, se distingue du glucose uniquement par un atome de fluor radioactif (¹⁸F) dans la position 2. L'atome ¹⁸F se désintègre en ¹⁸O, convertissant la molécule en glucose D-[2-¹⁸O], un isotopologue du glucose.



DESCRIPTION

Caractéristiques physiques

Le fluor ¹⁸ se désintègre par émission de positrons (β^+) et a une demi-vie de 109,7 minutes. Les fractions restantes de fluor ¹⁸ à intervalles choisis après calibrage sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Tableau de désintégration physique du fluor ¹⁸

Temps écoulé depuis le calibrage	Fraction restante %
15 min	91
30 min	83
45 min	75
60 min	68
75 min	62
90 min	57
120 min	47

150 min	39
¹⁸ O min	32
210 min	27
240 min	22

Les principaux photons utilisés en imagerie diagnostique sont les photons gamma de 511 keV, résultant de l'interaction entre le positron émis et un électron (tableau 2).

Tableau 2 : Données principales d'émission du fluor ¹⁸

Radiation/Émission	% par désintégration	Énergie moyenne
Positron (β^+ , e^+)	96,73	249,8 keV
Gamma (γ)**	193,46	511 keV

**D. C. Kocher, *Radioactive Decay Tables - A Handbook of Decay Data for Application to Radiation Dosimetry and Radiological Assessments*, DOE/TIC-11026 (1981)

Irradiation externe

La constante de rayonnement gamma particulière pour le fluor ¹⁸ est 6 R/hr/mCi à 1 cm. La couche de demi-atténuation avec faisceau étroit est de 4,1 mm pour le plomb (et 3,4 cm pour le béton). Les facteurs de transmission à faisceau large à 511 keV pour différentes épaisseurs de plomb sont donnés dans le tableau 3.

Tableau 3. Facteurs de transmission en faisceau large à 511 keV pour le plomb

mmPb	Transmission
1	0,89
2	0,79
3	0,69
4	0,60
5	0,52
6	0,45
7	0,39
8	0,34
9	0,29
10	0,25
12	0,18
14	0,13
16	0,10
18	0,07
20	0,05
30	0,01

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

AtlantiScan (Fludeoxyglucose F18 Injection) est indiqué comme auxiliaire de la tomographie par émission de positrons (TEP), chez les patients présentant des anomalies connues ou soupçonnées détectées par d'autres modalités de dépistage, pour l'évaluation du métabolisme anormal du glucose pour aider à :

- La caractérisation des nodules pulmonaires solitaires;
 - La stadification du cancer du poumon;
 - La détection des récidives chez les patients ayant déjà reçu un diagnostic de cancer du poumon;
- et
- Le contrôle de la réponse thérapeutique chez les patients atteints de cancer du poumon.

La fixation du ^{18}F -FDG n'est pas spécifique au cancer. Des faux positifs peuvent se produire dans des zones non malignes présentant une activité métabolique élevée, telles que l'infection, l'inflammation, les réactions granulomateuses et la réparation des tissus. Des résultats faux négatifs peuvent se produire dans les tumeurs malignes de faible activité glycolytique, dans les tumeurs avec composante mucineuse importante, dans certains carcinomes bronchioloalvéolaires (par ex., localisés), dans les tumeurs de petite taille (<2 fois la résolution du système), et dans les états d'hyperglycémie (voir Posologie et Administration, Interprétation des images)

CONTRE-INDICATIONS

Le ^{18}F -FDG ne doit pas être administré aux patients qui sont hypersensibles au Fludeoxyglucose F18.

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

Mises en Garde et précautions

Les produits radiopharmaceutiques doivent être utilisés uniquement par des professionnels de la santé possédant les qualifications requises pour l'utilisation des substances réglementées radioactives chez les humains.

Le ^{18}F -FDG ne doit pas être administré aux femmes enceintes sauf si l'on juge que les avantages à tirer l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Il y a peu de sécrétion de ^{18}F -FDG dans le lait maternel, mais il y a une forte fixation du ^{18}F -FDG dans un sein qui produit du lait et qui est tété. Lorsque l'évaluation du rapport risques-avantages suggère l'utilisation du ^{18}F -FDG chez la femme qui allaite, l'allaitement doit être interrompu et un contact étroit entre la mère et de l'enfant doit être évité, pendant la période de 12 heures qui suit une TEP au ^{18}F -FDG .

Généralités

Les précautions relatives à la manipulation des matières radioactives doivent être

observées lors de la manipulation et de l'utilisation de ce produit, y compris celles concernant les patients radioactifs. Les produits radiopharmaceutiques peuvent être administrés uniquement par les professionnels de la santé qui possèdent les qualifications requises pour l'utilisation des substances réglementées radioactives chez les humains.

Le produit doit être administré sous la surveillance d'un professionnel de la santé qui a de l'expérience dans l'utilisation des produits radiopharmaceutiques. La gestion appropriée du traitement et des complications n'est possible que lorsque des installations de diagnostic et de traitement adéquates sont disponibles.

Le produit radiopharmaceutique peut être reçu, utilisé et administré uniquement par des personnes autorisées dans des établissements cliniques agréés. Sa réception, son entreposage, son utilisation, son transfert et son évacuation sont soumis aux règlements et/ou aux autorisations appropriés des organismes officiels locaux compétents.

Comme pour l'utilisation de toute autre substance radioactive, il faut veiller à minimiser l'exposition des patients aux rayonnements conformément à la gestion appropriée des patients, ce qui permet également de protéger les personnels.

Carcinogénèse et mutagenèse

Il n'y a pas eu d'études avec Fludeoxyglucose F18 Injection pour évaluer le potentiel carcinogène, le potentiel mutagène ou les effets sur la fertilité (voir aussi *Femmes enceintes*, ci-dessous).

Contamination

Les mesures suivantes doivent être effectuées jusqu'à 12 heures après avoir reçu le produit radiopharmaceutique : les toilettes doivent être utilisées au lieu de l'urinoir. Il faut tirer plusieurs fois la chasse d'eau après l'utilisation.

Des précautions particulières comme le cathétérisme vésical doivent être prises suite à l'administration à des patients incontinents afin de minimiser le risque de contamination radioactive des vêtements, du linge de lit et de l'environnement du patient.

Système endocrinien et métabolisme

L'utilisation chez les patients atteints de diabète ou d'hyperglycémie n'a pas été bien étudiée. Il est recommandé que les patients aient une glycémie normale lorsqu'ils sont soumis à une TEP avec Fludeoxyglucose F18 Injection.

Le transport du ¹⁸F-fluorodéoxyglucose dans les cellules peut être affecté par le jeûne ou par les fluctuations de la glycémie associées au diabète sucré. Les patients diabétiques peuvent nécessiter une stabilisation du taux de glucose dans le sang la veille et le jour de l'administration de Fludeoxyglucose F18 Injection.

Populations particulières

Femmes enceintes : Idéalement, les examens comportant des produits radiopharmaceutiques, en particulier les examens de nature non urgente destinés à des femmes en âge de procréer doivent être effectués au cours des dix premiers jours suivant le début des menstruations.

Dans la mesure où des études de reproduction adéquates n'ont pas été réalisées chez l'animal pour déterminer si ce produit a un effet sur la fertilité des mâles ou des femelles, a un potentiel tératogène, ou a d'autres effets indésirables sur le fœtus, cette préparation radiopharmaceutique ne doit pas être administrée aux femmes enceintes sauf si l'on juge que les avantages potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Le fœtus recevrait une dose de rayonnement de 10 mGy (la dose fœtale est estimée à $2,2 \times 10^{-2}$ mGy/MBq; voir dosimétrie des rayonnements ci-dessous) à partir d'une dose de 455 MBq chez la mère (7,5 MBq/kg pour une femme de 60 kg). Cette intensité de rayonnement peut augmenter le risque de leucémie et d'autres cancers de 40 %¹. L'utilisation d'une dose plus faible de [¹⁸F]-FDG, l'hydratation de la mère, et la miction fréquente peuvent réduire la dose de rayonnement pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : Il y a peu de sécrétion de Fludeoxyglucose F18 Injection dans le lait maternel, mais il y a une forte fixation de Fludeoxyglucose F18 Injection dans un sein qui produit du lait et qui est tété². L'enfant, à cause du contact étroit avec le sein, reçoit une dose de rayonnement supérieure du sein que de l'ingestion de lait radioactif. L'allaitement doit être interrompu et un contact étroit entre la mère et de l'enfant doit être évité, pendant une période de 12 heures après une TEP au ¹⁸F-FDG.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité du Fludeoxyglucose F18 Injection pour l'indication approuvée n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. Le Fludeoxyglucose F18 Injection a été utilisé en toute sécurité et efficacement chez les patients pédiatriques pour l'identification des régions de métabolisme anormal du glucose associées aux crises d'épilepsie.

Gériatrie : Les patients gériatriques ont été inclus dans les études démontrant l'efficacité et l'innocuité du ¹⁸F-FDG pour l'indication approuvée. Il n'y a pas de limites connues à l'utilisation clinique du Fludeoxyglucose F18 Injection chez les patients gériatriques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du produit

Une revue systématique de la littérature publiée, des sources de référence à la

disposition du public et des systèmes d'information sur les effets indésirables a indiqué qu'aucun effet indésirable n'a été signalé pour le Fludeoxyglucose F18 Injection.

Dans une vaste étude publiée portant sur 22 centres de TEP, aucun effet indésirable aux produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons, principalement le ^{18}F -FDG, n'a été signalé à titre rétrospectif pour 33 295 doses et à titre prospectif pour 47 876 doses³.

Effets indésirables du produit dans le cadre d'essais cliniques

Dans la mesure où les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui sont observés lors des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre produit. Les renseignements sur les effets indésirables d'un produit qui sont issus d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés au produit et pour l'approximation des taux.

Dans un essai clinique prospectif portant sur 7 710 patients, aucun effet indésirable imputable au ^{18}F -FDG n'a été signalé.

Effets indésirables peu courants du produit dans le cadre d'essais cliniques (< 1 %)

Dans un essai clinique prospectif portant sur 7 710 patients, il y a eu 6 rapports d'éruption cutanée (6/7710; 0,08 %), sans prurit ou autres signes ou symptômes associés; tous ont été signalés 24 heures après la procédure. Il est impossible de déduire ou de démentir un lien avec le ^{18}F -FDG.

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Sans objet.

Effets indésirables du produit après la mise sur le marché

Sans objet.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune interaction avec des médicaments, des aliments, des herbes médicinales et des tests de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les patients doivent jeûner pendant au moins 4 heures avant l'administration. La glycémie doit être évaluée avant l'administration. La glycémie des patients hyperglycémiques doit être normalisée avant l'administration.

Les patients doivent être bien hydratés et doivent être encouragés à boire des quantités d'eau suffisantes pour permettre de vider fréquemment la vessie, surtout immédiatement avant et après la TEP.

Les patients doivent éviter toute activité physique intense avant l'examen et rester au repos entre l'injection et l'examen.

Posologie

La dose optimale de ^{18}F -FDG n'a pas été étudiée de façon systématique et peut varier en fonction du matériel d'imagerie utilisé, du délai entre l'administration et l'imagerie et des caractéristiques du patient. La dose habituellement recommandée chez l'adulte est de 7,5 MBq/kg (370 à 740 MBq).

Administration

La dose de ^{18}F -FDG doit être mesurée par un système d'étalonnage approprié de la radioactivité avant l'administration intraveineuse. L'injection intraveineuse doit se faire du côté controlatéral à la région problématique.

Acquisition et interprétation des images

Les paramètres et les procédés d'acquisition des images varieront en fonction du problème clinique et du type d'équipement disponible.

Le délai optimal entre l'administration et l'imagerie n'a pas été étudié de façon systématique. Les images sont généralement acquises 30 à 60 minutes après l'administration du ^{18}F -FDG, mais des délais plus longs sont également fréquemment utilisés.

Seuls des médecins expérimentés et spécialisés en médecine nucléaire qui sont bien au courant des variantes anatomiques et physiologiques normales et spécifiques au trouble étudié de la biodistribution du ^{18}F -FDG doivent interpréter les images de TEP au ^{18}F -FDG.

Les médecins doivent être au courant des anomalies lors de la préparation du patient (par ex., glycémie marginalement acceptable et état d'anxiété accrue) et des antécédents pertinents du patient (p. ex. problèmes de santé récents et actuels, interventions chirurgicales et radiothérapie récentes, état menstruel et état de lactation).

La fixation du ^{18}F -FDG n'est pas spécifique au cancer. Des résultats faux positifs peuvent se produire dans les régions non malignes d'activité métabolique élevée, comme en cas d'infection (mycobactérienne, fongique, bactérienne), de réactions inflammatoires et tout particulièrement granulomatoses (par ex., dilatation des bronches, sarcoïdose, pleurodèse, sites de radiothérapie et athéromes actifs) et de réparation tissulaire (traumatismes, post-chirurgie).

Des faux négatifs ont été signalés dans des tumeurs à faible activité glycolytique (par ex. : adénomes; carcinomes bronchioloalvéolaires, mucineux, et lobulaires; tumeurs carcinoïdes et fibroadénomes) et dans des tumeurs de petite taille (< 1 cm). Le ^{18}F -FDG rivalise avec le glucose pour la fixation; un taux de glycémie élevé peut affecter la fixation du ^{18}F -FDG par les cellules malignes, ce qui se traduit par des résultats faux négatifs.

Instructions pour la préparation et l'utilisation

Le contenu du flacon est stérile et non pyrogène. Il est essentiel que l'utilisateur suive attentivement les instructions et observe une technique aseptique stricte. Utilisez une technique aseptique et portez des gants imperméables tout au long de la procédure de préparation. Veillez à ce que tous les transferts de solutions radioactives soient faits avec une seringue convenablement blindée et maintenez un blindage adéquat autour du flacon pendant la durée de vie utile du produit radioactif.

Directives pour le contrôle de la qualité

Les tests exigés de contrôle de la qualité ont été effectués sur le produit avant sa mise en vente.

DOSIMÉTRIE DE RAYONNEMENTS

Selon la CIPR 80, la dose efficace résultant de l'administration de 555 MBq de ^{18}F -FDG est de 10,5 mSv. La dose au corps entier, basée sur les estimations de doses MIRD, est de 6,7 mGy. Pour les organes critiques comme la vessie, le cœur et le cerveau, les doses d'irradiation estimées (MIRD) à partir de 555 MBq de ^{18}F -FDG sont, respectivement, 41 mGy, 38 mGy et 26 mGy.

Les doses d'irradiation estimées sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Doses d'irradiation estimées, après l'injection intraveineuse de ^{18}F FDG

Organe ciblé	mGy/MBq	rad/mCi
Cerveau	0,046 ± 0,012	0,170 ± 0,044
Paroi du cœur	0,068 ± 0,036	0,250 ± 0,130
Reins	0,021 ± 0,0059	0,078 ± 0,022
Foie	0,024 ± 0,0085	0,088 ± 0,031
Poumons	0,015 ± 0,0084	0,056 ± 0,031
Pancréas	0,014 ± 0,0016	0,052 ± 0,0060
Moelle Rouge	0,011 ± 0,0017	0,040 ± 0,0062
Rate	0,015 ± 0,0021	0,056 ± 0,0078
Paroi de la vessie	0,073 ± 0,042	0,270 ± 0,160
Ovaires	0,011 ± 0,0015	0,041 ± 0,0055
Testicules	0,011 ± 0,0016	0,041 ± 0,0057
Corps entier	0,012 ± 0,00077	0,043 ± 0,0023

MIRD Dose Estimate Report No. 19⁴

Les estimations de doses fœtales sont : $2,2 \times 10^{-2}$ mGy/MBq en début de grossesse et à 3 mois de gestation, et $1,7 \times 10^{-2}$ mGy/MBq à 6 et 9 mois de gestation.⁵

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé avec le ^{18}F -FDG. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et traité selon les indications cliniques.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le ^{18}F -FDG est transporté du sang vers le tissu de manière similaire au glucose, où il est phosphorylé par hexokinase au ^{18}F -FDG-6-phosphate. Puisque le ^{18}F -FDG-6-phosphate n'est pas un substrat des voies glycolytiques secondaires et puisqu'il a une perméabilité de membrane très faible, le ^{18}F -FDG est emprisonné dans le tissu en proportion du taux de glycolyse ou de l'utilisation du glucose par ce tissu. L'imagerie du sujet à l'aide d'une tomographie par émission de positrons (TEP) profite de la désintégration des positrons émis par le ^{18}F pour identifier les tissus qui présentent une accumulation anormale de l'isotope radioactif.

En cas de cancer, les cellules sont généralement caractérisées par un métabolisme accru du glucose, dû en partie à (1) une augmentation des transporteurs du glucose, (2) un taux accru d'activité de phosphorylation, (3) une réduction de l'activité de phosphatase ou (4) une altération dynamique de l'équilibre de tous ces processus. Toutefois, le métabolisme du glucose en cas de cancer comme en témoigne l'accumulation de ^{18}F -FDG est extrêmement variable. Selon le type de tumeur, le stade et l'emplacement, l'accumulation de ^{18}F -FDG peut augmenter, être normale ou diminuer. En outre, les cellules inflammatoires peuvent avoir la même variabilité de fixation du ^{18}F -FDG.

Pharmacodynamique

Les concentrations de ^{18}F -FDG utilisées pour les examens diagnostiques n'ont aucune activité pharmacodynamique.

Pharmacocinétique

Distribution :

Après administration intraveineuse, le ^{18}F -FDG est largement distribué dans l'organisme et s'équilibre rapidement entre le plasma et les érythrocytes⁶. Le cerveau, le cœur et le foie présentent la plus forte accumulation. Le cerveau contient 3,9 % de l'activité injectée 33 minutes après l'administration de la dose⁷ et 6,9 % de l'activité cumulée⁸. Les autres activités cumulées touchent la vessie, 6,3 %; le foie, 4,4 %; le cœur, 3,3 %; le rein, 1,3 %; le poumon, 0,9 %; la rate 0,4 % et le pancréas, 0,3 %. À partir de ces résultats, les activités cumulées ont été estimées comme suit : moelle osseuse, 1,7 %; testicules, 0,4 %, et ovaires, 0,01 %. La majorité de la distribution de ^{18}F -FDG à 90 minutes se trouve dans des tissus autres que le sang, le cerveau, le cœur et le foie. Ces autres tissus (probablement les muscles squelettiques et le tube digestif) deviennent de plus en plus importants avec le temps et représentent environ 75 % de l'activité cumulée⁶.

Les durées moyennes de séjour ont été calculées à partir des données humaines pour le plasma $0,17 \pm 0,06$; les érythrocytes $0,10 \pm 0,03$; le cœur $0,13 \pm 0,06$; les poumons $0,08 \pm 0,03$; le foie $0,16 \pm 0,06$, l'ensemble du cerveau $0,24 \pm 0,09$, et la vessie $0,04 \pm 0,017$. Ces résultats ont été compilés avec vidange de la vessie à 0,5 heure, 1 heure, 2 heures, puis toutes les 2 heures. Le temps de séjour dans l'ensemble du corps est de $2,41 \pm 0,09$ ⁶.

Métabolisme :

Le ^{18}F -FDG est phosphorylé en ^{18}F -FDG-6-phosphate par hexokinase, sans aucun autre métabolisme supplémentaire.

Élimination :

Le ^{18}F -FDG est principalement excrété inchangé par l'urine; environ 20 % de l'activité administrée est récupérée dans l'urine au cours des 2 premières heures^{7,8}.

Populations particulières et états pathologiques

Aucune donnée n'est disponible.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Le Fludeoxyglucose F18 Injection doit être entreposé debout dans un conteneur blindé de plomb à température ambiante contrôlée. Le Fludeoxyglucose F18 Injection doit être utilisé dans les 12 heures qui suivent la fin de la synthèse.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Comme pour l'utilisation de tout autre produit radioactif, il faut prendre les précautions nécessaires pour minimiser l'exposition des patients aux rayonnements conformément à la prise en charge appropriée des patients et minimiser l'exposition du personnel aux rayonnements.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être utilisés par des (ou sous le contrôle de) médecins qualifiés ayant suivi une formation spécifique et possédant une expérience en matière d'utilisation et de manipulation sécuritaires des radionucléides, et dont l'expérience et la formation ont été approuvées par l'autorité gouvernementale compétente habilitée à autoriser l'utilisation de radionucléides.

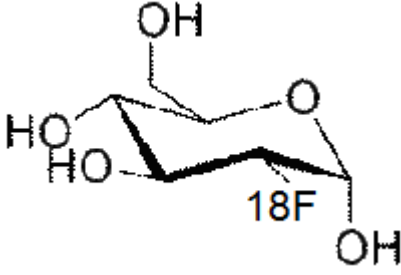
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le Fludeoxyglucose F18 Injection est fourni dans un flacon de verre multidose de 25 mL, fermée par un septum, contenant 370 à 7400 MBq/mL (10-200 mCi/mL) de 2-déoxy -2 - [¹⁸ F] fluoro-D-glucose sans ajout de porteur, dans environ 13 à 16 mL à la fin de la synthèse.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom chimique :	2-déoxy-2-(¹⁸ F)fluoro-D-glucose
USP et Pharmacopée européenne	Fludeoxyglucose [¹⁸ F] injection
Autres noms	[¹⁸ F]-fluorodéoxyglucose/2-Fluoro-2-déoxy-D-glucose
Forme pharmaceutique	Solution claire, incolore à injecter.
Voie d'administration	intraveineuse
Numéro de registre CAS	63503-12-8(¹⁸ F-FDG); 29702-43-0(19F-FDG)
PubChem	68614
Formule moléculaire	C ₈ H ₁₁ ¹⁸ FO ₅
Masse moléculaire	181,26 g/mol
Composition chimique	
Solubilité	Soluble dans l'eau
[¹⁸ F]t _{1/2}	109,8 min

Caractéristiques du produit

Le Fludeoxyglucose F18 Injection est fourni sous forme d'une solution stérile, claire et incolore, prête à l'emploi. Chaque mL contient entre 370 et 7400 MBq (10 et 200 mCi) de 2-déoxy-2-(¹⁸F)fluoro-D-glucose calibré à la fin de la synthèse (EOS). Le pH de la solution est entre 4,5 et 7,5. La solution est présentée dans un flacon en verre multidose et ne contient aucun agent de conservation.

ESSAIS CLINIQUES

AtlantiScan (Fludeoxyglucose F18 Injection) a été autorisé à titre de présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN).

La PADN portait sur une comparaison à base physicochimique; aucune donnée clinique n'a été générée et soumise pour ce produit. Le produit de référence canadien (PRC) cité dans cette PADN était le ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) (Société PharmaLogic P.E.T. de

Montréal); consultez la monographie de produit de ce produit pour un résumé des données des essais cliniques pour le PRC⁹.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le groupe hydroxyle sur le deuxième carbone du glucose peut être substitué par un groupe tel que l'hydrogène ou le fluor, sans compromettre sérieusement la capacité cinétique et biochimique de la molécule à être transportée activement à travers la membrane cellulaire et à servir de substrat pour l'enzyme hexokinase. Les analogues 2-déoxy du glucose sont transportés dans la cellule et métabolisés quantitativement exactement comme le D-glucose jusqu'au point dans la voie glycolytique où sa structure anormale empêche la conversion finale du 2-déoxyglucose-6-phosphate par la phosphohexose isomérase¹⁰.

Chez les souris, le ¹⁸F-FDG se distribue uniformément dans les reins, le cœur, le cerveau, les poumons et le foie et s'évacue rapidement de tous les tissus à l'exception du cœur, où il reste constant pendant au moins 2 heures et, dans une moindre mesure, dans le cerveau où il diminue lentement en 1 à 2 heures^{11,12}. L'élimination rapide du ¹⁸F-FDG du foie, des poumons et des reins, et sa rétention par le cœur et le cerveau est le résultat d'un piégeage métabolique au sein de ces organes et reflète l'utilisation du glucose. L'excrétion urinaire de ¹⁸F-FDG intact était de 15 à 25 % de la dose injectée à 90 minutes.

Chez les souris, le ¹⁸F-FDG s'accumule dans les organes et les fluides comme FDG original (ou FDG-6-phosphate) et FD-mannose (ou FD-mannose-6-phosphate) et est excrété dans les urines sous ses deux formes¹³.

Chez les rats, les pourcentages de ¹⁸F-FDG et ¹⁸F-FDG-6-phosphate 45 minutes après l'injection étaient respectivement de 68 et 33 % dans le foie, et de 70 et 27 % dans les reins¹⁴.

Chez des souris porteuses de carcinome mammaire C3H, le métabolite prédominant observé dans la tumeur à ¹⁸0 minutes est le ¹⁸F-FDG-6-phosphate, avec des quantités mesurables d'autres composés phosphorylés¹⁵.

TOXICOLOGIE

Le 2-déoxy-2-fluoro-D-glucose froid (non radioactif) a une DL₅₀ de 600 mg/kg chez les souris et les rats lorsqu'il est administré par injection intrapéritonéale en 5 ou 6 doses quotidiennes consécutives¹⁶.

Les études de toxicité chez des souris ayant reçu trois doses de 14,3 mg/kg de FDG n'ont pas révélé d'effets immédiats ou à long terme tels que déterminés par des observations régulières, ni de modifications du poids corporel, de la pathologie clinique

et de l'histopathologie des organes internes. Les études de toxicité chez des chiens ayant reçu trois doses de 0,72 mg/kg de FDG n'ont pas révélé d'effets immédiats ou à long terme. Aucune anomalie significative n'a été notée dans les analyses de sang, d'urine ou de liquide céphalorachidien (LCR), et aucune anomalie macroscopique ou microscopique significative n'a été détectée dans le cœur, le cerveau, la rate, le foie, les reins, les poumons, les ovaires, ou les intestins¹⁷.

Aucune étude à long terme n'a été effectuée sur des animaux pour évaluer le potentiel carcinogène ou mutagène ou déterminer si le ¹⁸F-FDG a un effet sur la fertilité des mâles ou des femelles.

Comme pour les autres produits radiopharmaceutiques qui ont une distribution intracellulaire, il peut y avoir un risque accru de lésion chromosomique due aux électrons Auger en cas de fixation nucléaire.

RÉFÉRENCES

- 1) *International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and Medical Radiation. ICRP Publication 84. Annals of the ICRP 2000; 30(1) :1*
- 2) *Pattern of uptake and excretion of (¹⁸F)-FDG in the lactating breast; Hicks RJ, Binns D, Stabin MG. J Nucl Med. 2001 Aug;42(8) :1238-42.*
- 3) a) *Silberstein EB. Prevalence of adverse reactions to positron emitting radiopharmaceuticals in nuclear medicine. Edward B. Silberstein and Janet Ryan Pharmacopeia Committee of the Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med. 1998 Dec; 39(12) : 2190-2*
b) *Pharmacopeia Committee of the SNM : Adverse Reactions Table.*
<http://interactive.snm.org/index.cfm?PageID=1446>
- c) *Positron-Emitting Radiopharmaceuticals : How Safe Are They?; Edward B. Silberstein; Cancer Biotherapy & Radiopharmacy Volume 16, Number 1, 2001, p.13.*
- d) *Dr. E.B. Silberstein, 1997 :*
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/98d0266/c000003c.pdf>
- 4) *MIRD dose estimate report no. 19 : radiation absorbed dose estimates from (¹⁸F)-FDG; Hays MT, Watson EE, Thomas SR, Stabin M.. J Nucl Med 2002; 43 :210-4*
- 5). *Proposed Addendum to Previously Published Fetal Dose Estimate Tables for ¹⁸F-FDG. Stabin MG. J Nucl Med 2004; 45 :634-635*
- 6) *A mathematical model for the distribution of fluorodeoxyglucose in humans. Hays MT, Segall GM. J Nucl Med. 1999 Aug; 40(8) :1358-66.*
- 7) *The radiation dosimetry of 2 [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in man. Jones SC, Alavi A, Christman D, Montanez I, Wolf AP, Reivich M. J Nucl Med. 1982 Jul; 23(7) :613-7*
- 8) *Estimation of absorbed doses in humans due to intravenous administration of fluorine-¹⁸-fluorodeoxyglucose in TEP studies. Mejia AA, Nakamura T, Masatoshi I, Hatazawa J, Masaki M, Watanuki S. J Nucl Med. 1991 Apr;32(4) :699-706.*
- 9) *¹⁸F-Fluorodeoxyglucose [¹⁸F-FDG], Canadian Product Monograph, Date of Authorization : November 26, 2008. (Manufacturer; PharmaLogic P.E.T. Services of Montreal Company).*

- 10) Positron-emission tomography with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose : Part I. Biochemical uptake mechanism and its implication for clinical studies. Pauwels EKJ, Sturm EJC, Bombardieri E, Cleton FJ, Stokkel MPM. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126 :549-59.
- 11) Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceuticals design : Some factors responsible for the biodistribution of [¹⁸F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. Gallagher BM, Fowler JS, et al. *J Nucl Med* 1978; 19 :1154-61.
- 12) Radiopharmaceuticals XXVII. ¹⁸F-labelled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose as a radiopharmaceutical for measuring regional myocardial glucose metabolism in vivo : Tissue distribution and imaging studies in animals. Gallagher BM, Ansari A, Atkins H, et al., *J Nucl Med* 1977; ¹⁸ :990-6.
- 13) Metabolic pathway of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose studied by F-19 NMR. Kanazawa Y, Momozono Y, Ishikawa M, et al. *Life Sciences* 1986; 39 :737-42
- 14) Metabolism of 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxyglucose in tumor-bearing rats : Chromatographic and enzymatic studies. Suolinna E-M, Haaparanta M, Paul R, et al. *Nucl Med Biol* 1986; 13 :577-81.
- 15) Metabolic fate of ¹⁸F-FDG in mice bearing either SCCVII squamous cell carcinoma or C3H mammary carcinoma. Kaarstad K, Bender D, Bentzen L, et al. *J Nucl Med* 2002; 43 :940-7.
- 16) Some in vivo and in vitro antitumor effects of the deoxyfluoro-D-glucopyranoses. Bessell EM, Courtney VD, Foster AB, et al. *Eur J Cancer* 1973; 9 :463-70.
- 17) The [¹⁸F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, Casella V, Fowler J, Hoffman E, Alavi A, Som P, Sokoloff L. *Circ Res.* 1979 Jan;44(1) :127-37.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

<AtlantiScan>

(¹⁸F-fluorodéoxyglucose, ¹⁸F-FDG)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « Monographie de produit » publiée lorsque la vente d'AtlantiScan a été approuvée au Canada et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'AtlantiScan. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament?

AtlantiScan, ou ¹⁸F-FDG, est utilisé pour étudier comment les différents tissus de votre corps utilisent le sucre du sang (glucose). Ce médicament est approuvé pour étudier les anomalies détectées dans les poumons par d'autres tests (par ex. : radiographie pulmonaire).

Que fait ce médicament?

AtlantiScan se comporte exactement comme le sucre dans le sang (glucose), mais parce qu'il a un atome radioactif, son comportement peut être suivi avec une caméra spéciale (TEP).

Dans quelles circonstances ne faut-il pas utiliser ce médicament :

Le ¹⁸F-FDG ne doit pas être utilisé chez les patients allergiques au ¹⁸F-FDG.

Quel est l'ingrédient médicinal?

¹⁸F-Fluorodéoxyglucose (¹⁸F-FDG)

Quels sont les ingrédients non médicinaux importants?

Il n'y a pas d'ingrédients non médicinaux importants.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

AtlantiScan devrait être utilisé uniquement par des professionnels de la santé possédant les qualifications requises pour l'utilisation des substances radioactives réglementées chez les humains.

AtlantiScan ne doit pas être administré aux femmes enceintes sauf si l'on considère que les avantages à tirer l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

L'allaitement doit être interrompu et il faut éviter tout contact étroit entre la mère et l'enfant, pendant une période de 12 heures après une tomographie AtlantiScan.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser AtlantiScan, si vous pensez être enceinte ou si vous êtes diabétique.

Les quantités de ¹⁸F-FDG retenues dans le lait maternel ne sont pas dangereuses, mais une forte radioactivité est présente dans le tissu mammaire.

L'allaitement doit être interrompu et il faut éviter tout contact étroit entre la mère et l'enfant, pendant une période de 12 heures après une TEP au ¹⁸F-FDG.

Pour aider à éliminer AtlantiScan rapidement après l'intervention, vous devriez boire un grand verre d'eau et uriner fréquemment après avoir reçu l'injection. Les hommes doivent utiliser une toilette plutôt qu'un urinoir. Il faut tirer plusieurs fois la chasse d'eau des toilettes après l'utilisation. Il faut aussi se laver soigneusement les mains. Si les vêtements sont tachés par du sang, de l'urine ou des selles, ils doivent être lavés séparément des autres vêtements.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les interactions médicamenteuses avec AtlantiScan n'ont pas été évaluées.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ce produit sera administré sous le contrôle d'un professionnel de la santé qui a de l'expérience en matière d'utilisation des produits radiopharmaceutiques.

Les patients diabétiques doivent s'assurer que

leur glycémie (taux de sucre dans le sang) est stable la veille et le jour de la TEP avec le produit ¹⁸F-FDG.

On vous demandera peut-être de ne rien manger et de boire uniquement de l'eau durant les quatre heures qui précèdent votre TEP avec le produit ¹⁸F-FDG.

Pour diminuer l'exposition aux rayonnements de votre vessie, vous devez boire beaucoup d'eau et uriner aussi souvent que possible lorsque la TEP est terminée.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

AtlantiScan est appelé un « traceur », ce qui signifie qu'il est administré en très petites doses et n'a pas d'activité propre. En dehors des effets indésirables éventuellement liés à l'injection, aucun effet indésirable n'a été signalé avec AtlantiScan.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE

POUR SIGNALER LES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour contrôler l'innocuité des médicaments, Santé Canada réunit des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous pensez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez le signaler à Santé Canada :
Téléphone sans frais : 866-234-2345
Télécopieur sans frais : 866-678-6789
Courriel : cadmp@hc-sc.gc.ca
Courrier ordinaire :
Centre national des EI
Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Tunney's Pasture, IA : 0701C
Ottawa (ON) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de contacter Santé Canada, vous devriez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document, et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé, sont disponibles à :
<http://www.website.document>

ou en communiquant avec le responsable, Nova Scotia Health Authority, au numéro : 1 -902-473-1795.

La Régie régionale de la Nova Scotia Health Authority a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 2015-04-30