

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

FDG(¹⁸F)

Fludésoxyglucose (¹⁸F)

Solution intraveineux, >0.5 GBq/flacon ou seringue

Radiopharmaceutique à usage diagnostique

Centre régional des sciences de la santé de Thunder Bay
980 rue Oliver
Thunder Bay ON P7B 6V4

Date de préparation :
22 juin, 2017

N° de contrôle : 201447

Date d'approbation :
08 novembre, 2017

TABLE DE MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie.....	5
4.3 Administration.....	5
4.4 Acquisition et interprétation d'image	6
4.5 Instructions pour la préparation et l'utilisation	7
4.6 Directives pour le contrôle de la qualité	7
5 DOSIMÉTRIE.....	7
6 SURDOSAGE.....	8
7 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT.....	8
8 DESCRIPTION	9
8.1 Caractéristiques physiques	9
8.2 Irradiation externe	10
9 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
9.1 Généralités	10
9.2 Contamination	11
9.3 Populations particulières	11
9.3.1 Patients diabétiques.....	11
9.3.2 Femmes enceintes.....	11
9.3.3 Allaitement	11
9.3.4 Enfants.....	11
9.3.5 Personnes âgées	11
9.4 Risque de mésinterprétation de l'image et autres erreurs.....	11
10 EFFETS INDÉSIRABLES	12

10.1	Aperçu des effets indésirables	12
10.2	Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	12
10.3	Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques	12
10.4	Résultats de laboratoire anormaux	12
10.5	Effets indésirables identifiés après la mise en marché	12
11	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
11.1	Interactions médicament-médicament	12
11.2	Interactions médicament-aliment	12
11.3	Interactions médicament-plante médicinale	13
11.4	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	13
12	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
12.1	Mode d'action	13
12.2	Pharmacodynamique	13
12.3	Pharmacocinétique.....	13
13	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	14
14	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	14
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	15
15	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
15.1	Substance pharmaceutique.....	15
15.2	Caractéristiques du produit	15
16	ESSAIS CLINIQUES	15
17	TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE.....	15
18	Monographies de produits de soutien.....	16
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....	17

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Le fludésoxyglucose (^{18}F) est indiqué comme accessoire à la tomographie par émission de positrons (TEP) pour :

- l'évaluation de nodules pulmonaires solitaires, pour distinguer les tumeurs bénignes des tumeurs malignes, ainsi que pour la stadification et restadification de cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) et non à petites cellules (CBNPC); et
- l'évaluation du cancer colorectal, incluant l'évaluation des récurrences, de la restadification, et des métastases.

1.1 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Il n'y a pas de limitation connue à l'utilisation clinique du FDG (^{18}F) chez le patient gériatrique.

2 CONTRE-INDICATIONS

Le FDG (^{18}F) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section *Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement*.

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des professionnels de la santé adéquatement qualifiés en ce qui a trait au recours des substances réglementées radioactives chez l'homme.

Le FDG (^{18}F) ne doit pas être administré aux femmes enceintes sauf si l'on considère que les bénéfices l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Lorsqu'une évaluation des bénéfices par rapport aux risques incite à l'utilisation de ce produit chez les femmes qui allaitent, l'allaitement doit être interrompu et il faut minimiser le contact étroit entre la mère et l'enfant, pendant une période de 12 heures après l'injection du FDG (^{18}F).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Bien que l'activité à administrée doit être adaptée selon la masse corporelle du patient, le type de caméra utilisée et le mode d'acquisition, une activité minimale de 100 MBq est recommandée pour assurer un scintigramme de qualité diagnostique. L'activité maximale est de 740 MBq. L'augmentation limitée de la qualité de l'image résultant d'une administration de plus de 740 MBq ne justifie pas l'augmentation de la dose de radiation délivrée au patient.

4.2 Posologie

L'activité à administrer recommandée pour un adulte dépend de la masse corporelle du patient et des caractéristiques du caméra TEP utilisé pour un type d'examen particulier, mais elle se situe dans la plage de 100 - 740 MBq par injection intraveineuse. Par exemple, une caméra TEP type peut exiger l'administration de 5 MBq/kg de masse corporelle du patient pour un examen corporel complet; pour un patient de 70 kg, la dose requise serait donc de 350 MBq.

L'activité à administrer au patient devrait être calculée en utilisant les facteurs de décroissance pertinents à compter du temps de calibration mesurée par un système de mesure de radioactivité convenable avant l'administration. Les patients ne devraient pas recevoir plus qu'une seule dose par jour de FDG (^{18}F), avec un délai suffisant depuis la dose antérieure pour tenir compte d'une décroissance substantiel (physique et biologique) de la ou des administrations précédentes.

4.3 Administration

Les patients ne devraient ni manger ni boire (sauf de l'eau) pendant quatre heures avant l'administration du FDG (^{18}F) afin de stabiliser les niveaux de glycémie. Les patients diabétiques devraient aussi éviter de prendre de l'insuline au cours des deux heures précédant l'administration du FDG (^{18}F). Pour garantir un état glycémique stable (glycémie ≤ 10 mmol / L), le taux de glycémie du patient devrait être vérifié avant l'administration du FDG (^{18}F). Les patients doivent pouvoir rester allongés pendant près d'une à deux heures (une sédation peut être requise) et, pour certains types de caméra, il peut leur être demandé de lever les bras au-dessus de la tête. Une bonne hydratation, un cathéter urinaire et/ou un diurétique peuvent être nécessaire pour éliminer la radioactivité dans les voies urinaires pouvant nuire à l'interprétation d'un scintigramme de l'abdomen et/ou du bassin. Le patient devrait uriner avant d'être placé sur la table de l'appareil TEP. Une bonne hydratation et des mictions fréquentes sont conseillées suite à un examen TEP pour minimiser l'exposition de la vessie à l'irradiation.

En utilisant une technique aseptique et un écran approprié, la quantité adéquate du FDG (^{18}F) devrait être aspirée dans une aiguille et une seringue de la bonne taille. La dose du patient devrait être mesurée par un système de mesure de radioactivité convenable avant l'administration.

Le FDG (^{18}F), comme les autres produits médicamenteux parentéraux, doit être examiné visuellement avant son administration pour tout signe de décoloration ou de particules étrangères lorsque la solution et son récipient le permettent. Les préparations contenant des particules ou présentant une décoloration ne doivent pas être administrées aux patients; elles doivent être mises au rebut de manière sûre conformément aux réglementations applicables.

4.4 Acquisition et interprétation d'image

Les paramètres d'acquisition de l'imagerie avec le FDG (^{18}F) varieront selon le type de caméra TEP et les images requises. Pour une imagerie tomographique à champ limité utilisant une caméra TEP dédiée, un placement minutieux du patient permettra une délimitation claire de l'activité métabolique au sein des lésions identifiées précédemment lors d'examens physiques ou d'autres examens par imagerie.

L'imagerie par émission devrait commencer entre 30 à 60 minutes après l'administration du FDG (^{18}F). L'acquisition d'image par émission dure typiquement de six à quinze minutes, recueillant entre cinq à quinze millions de comptes totaux selon le nombre de positions du corps requises pour l'examen. L'imagerie complète du corps peut être obtenue par correction de l'atténuation photonique, ce qui requiert l'acquisition des images de transmission. L'élimination des artefacts d'image exige le repositionnement exact à tous les niveaux du patient pendant les acquisitions à la fois des transmissions et des émissions des images du corps complet.

L'imagerie dynamique en utilisant un système TEP dédié est conseillée pour déterminer les taux métaboliques d'une tumeur. Suite à l'image de transmission, une série d'images est initiée au moment de l'utilisation du FDG (^{18}F) et continue pendant près de 60 à 90 minutes.

Des images standard transaxiales sont reconstruites sous la forme d'images transaxiales de 128 x 128 pixels ou une taille de pixel de 4 à 5 mm. Les séries d'images peuvent être réorientées en tranches coronaires et/ou sagittales. Les tranches transaxiales et/ou coronaires ou sagittales contiguës peuvent alors être examinées par vérification visuelle et interprétées par rapport à la fixation physiologique normale du FDG (^{18}F) dans le cerveau, le myocarde, le foie, la rate, l'estomac, les intestins, les reins ou l'urine. Une fixation accrue ou anormale du FDG (^{18}F) peut être le signe de néoplasmes. Des plaies chirurgicales récentes en guérison, des infections, du tissu granulomateux, ou d'autres réponses de tissus inflammatoires peuvent aussi présenter des secteurs de fixation accrue du FDG (^{18}F). Les praticiens doivent être correctement formés à l'interprétation des images TEP par FDG (^{18}F).

Le métabolisme tumoral peut aussi être évalué à l'aide de méthodes quantitatives ou semi-quantitatives. Une évaluation semi quantitative du métabolisme tumoral (c.-à-d. les valeurs de fixation standard [SUV]) est fondée sur la radioactivité relative normalisée de la lésion selon la dose injectée et la masse corporelle du patient. Elle requiert une image par émission statique acquise suite au palier de niveaux de concentration du FDG (^{18}F) (près de 30 minutes), à la dose totale administrée du FDG (^{18}F) et au poids et à la taille du patient pour la mesure de la masse maigre de l'organisme ou de la surface corporelle. Les données supplémentaires qui peuvent être nécessaires comprennent la mesure de la fonction artérielle, la détermination des niveaux de FDG (^{18}F) dans le plasma et le taux de glycémie. Un facteur de calibrage sera nécessaire entre les acquisitions en termes de (décroissances/pixel/seconde) et dans les taux d'activité mesurée in vitro en (décroissances/ml/seconde). Ceci peut être accompli par l'imagerie d'un fantôme cylindrique avec une concentration connue d'émetteur de positrons et par la mesure d'activité d'une aliquote de la solution du cylindre dans un compteur puits. Cette mesure peut être rectifiée quant à la concentration de glycémie.

Les estimations de la concentration tumorale métabolique, en utilisant des méthodes quantitatives ou semi-quantitatives, sont obtenues en désignant des régions d'intérêt de la tumeur et du sang sur les images acquises par procédé dynamique. Les courbes d'activité horaire sont alors ajustées à l'aide d'un modèle à compartiment de traceur ou soumises à l'analyse graphique pour dériver la phosphorylation du FDG (^{18}F).

4.5 Instructions pour la préparation et l'utilisation

Les contenants (flacon ou seringue) et la solution sont stériles et apyrogènes. Il est essentiel que l'utilisateur suive scrupuleusement les instructions et respecte soigneusement une technique aseptique stricte. Utilisez une technique aseptique et portez des gants imperméables tout au long de la procédure de préparation. Tous les transferts de solutions radioactives doivent être effectués avec une seringue suffisamment protégée et un champ adéquat doit être maintenu autour du contenant pendant la vie utile du produit radioactif.

4.6 Directives pour le contrôle de la qualité

Les tests de contrôle de qualité sont effectués avant la distribution du produit.

5 DOSIMÉTRIE

Le coefficient de dose effective est de $1.9E-02$ mSv/MBq. La dose effective suivant l'administration de 5 MBq/kg à un adulte de 70 kg est de 6.6 mSv. La dose effective totale résultant de la procédure FDG (^{18}F) TEP/TDM sera d'avantage élevée dû à la radiation additionnelle résultant de la tomodensitométrie (TDM), ce qui variera selon l'équipement et les paramètres d'acquisition.

Tableau 1: Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)

Organe	Adulte	15 ans*	10 ans*	5 ans*	1 an*
Surrénales	1.2E-02	1.6E-02	2.4E-02	3.9E-02	7.1E-02
Vessie	1.3E-01	1.6E-01	2.5E-01	3.4E-01	4.7E-01
Surfaces osseuses	1.1E-02	1.4E-02	2.2E-02	3.4E-02	6.4E-02
Cerveau	3.8E-02	3.9E-02	4.1E-02	4.6E-02	6.3E-02
Seins	8.8E-03	1.1E-02	1.8E-02	2.9E-02	5.6E-02
Vésicule biliaire	1.3E-02	1.6E-02	2.4E-02	3.7E-02	7.0E-02
Tractus gastro-intestinal					
Estomac	1.1E-02	1.4E-02	2.2E-02	3.5E-02	6.7E-02
Intestin	1.2E-02	1.6E-02	2.5E-02	4.0E-02	7.3E-02
Côlon	1.3E-02	1.6E-02	2.5E-02	3.9E-02	7.0E-02
(ascendant)	1.2E-02	1.5E-02	2.4E-02	3.8E-02	7.0E-02)
(descendant)	1.4E-02	1.7E-02	2.7E-02	4.1E-02	7.0E-02)
Cœur	6.7E-02	8.7E-02	1.3E-01	2.1E-01	3.8E-01
Reins	1.7E-02	2.1E-02	2.9E-02	4.5E-02	7.8E-02
Foie	2.1E-02	2.8E-02	4.2E-02	6.3E-02	1.2E-01
Poumons	2.0E-02	2.9E-02	4.1E-02	6.2E-02	1.2E-01
Muscles	1.0E-02	1.3E-02	2.0E-02	3.3E-02	6.2E-02
Œsophage	1.2E-02	1.5E-02	2.2E-02	3.5E-02	6.6E-02
Ovaires	1.4E-02	1.8E-02	2.7E-02	4.3E-02	7.6E-02
Pancréas	1.3E-02	1.6E-02	2.6E-02	4.0E-02	7.6E-02
Moelle rouge	1.1E-02	1.4E-02	2.1E-02	3.2E-02	5.9E-02
Peau	7.8E-03	9.6E-03	1.5E-02	2.6E-02	5.0E-02
Rate	1.1E-02	1.4E-02	2.1E-02	3.5E-02	6.6E-02
Testicules	1.1E-02	1.4E-02	2.4E-02	3.7E-02	6.6E-02
Thymus	1.2E-02	1.5E-02	2.2E-02	3.5E-02	6.6E-02
Thyroïde	1.0E-02	1.3E-02	2.1E-02	3.4E-02	6.5E-02
Utérus	1.8E-02	2.2E-02	3.6E-02	5.4E-02	9.0E-02
Autres organes	1.2E-02	1.5E-02	2.4E-02	3.8E-02	6.4E-02
Dose effective (mSv/MBq)	1.9E-02	2.4E-02	3.7E-02	5.6E-02	9.5E-02

Commission internationale de protection radiologique. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals - Addendum 3 à la Publication CIPR n° 53. Publication CIPR n° 106. Ann ICRP 2008;38 (1-2):87

* Bien que les données du Tableau 1 incluent des données pédiatriques, Santé Canada ne dispose d'aucune donnée pédiatrique; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS "Enfants")

6 SURDOSAGE

Aucune surdose du FDG (^{18}F) n'a encore été signalée. En cas de surdosage augmenter l'élimination du produit radiopharmaceutique par une diurèse forcée avec mictions fréquentes.

7 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Chaque flacon multi-dose et chaque seringue contient au moins 0.5 GBq de FDG (^{18}F) à l'heure de calibration.

Le véhicule, 0.9% NaCl, contient un tampon citrate. La solution ne contient pas d'agent de conservation. Le pH de la solution se situe entre 4.5 et 7.5.

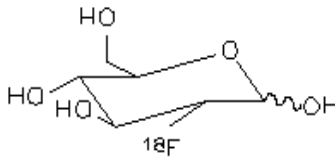
Tableau 2: Forme posologique

Voie d'administration	Forme posologique /concentration	Ingrédients non-médicinaux	
Intraveineuse	Solution Fludésoxyglucose > 0.5 GBq par flacon ou seringue	Na-di-citrate Na-tri-citrate NaCl 0.9%	0.94 mg/mL 5.42 mg/mL qs

8 DESCRIPTION

8.1 Caractéristiques physiques

Le nom chimique du principe actif contenu dans le FDG (^{18}F) est 2-désoxy-2- ^{18}F -fluoro-D-glucose, qui a une formule moléculaire de $\text{C}_6\text{H}_{11}^{18}\text{FO}_5$ avec une masse moléculaire de 181,1 daltons et la structure chimique suivante :



Le radionucléide présent dans la composition du médicament est le fluor-18 (^{18}F), qui décroît par émission de positrons (β^+) avec une demi vie de 109,7 minutes. Le produit de filiation de ce processus est le radionucléide stable, oxygène-18 (^{18}O). Les données physiques d'émission d'irradiation pour le fluor-18 sont résumées dans le Tableau 3.

Tableau 3: Données principales d'émission du ^{18}F

Émission d'irradiation	Pourcentage par désintégration	Énergie moyenne (keV)
Positron (β^+)	96,9	249,8
Gamma (γ)	193,8	511,0

Pour rectifier la décroissance physique de ce radionucléide, les fractions restantes aux intervalles sélectionnés après le calibrage sont indiquées dans le Tableau 4.

Tableau 4: Décroissance physique du ¹⁸F

Minutes après calibration	Fraction restante	Minutes après calibration	Fraction restante
60 min	68.5%	420 min	7.1%
120 min	46.9%	480 min	4.8%
180 min	32.1%	540 min	3.3%
240 min	22.0%	600 min	2.3%
300 min	15.1%	660 min	1.6%
360 min	10.3%	720 min	1.1%

La quantité précise peut être calculée à partir de l'équation :

$$A = 100 * e^{(-0.006311*t)}$$

où A est la fraction restante et t est le temps écoulé (en minutes) depuis le temps calibration.

8.2 Irradiation externe

La constante spécifique de rayonnement gamma pour le ¹⁸F est 0,3 (Gy/hr/kBq) à 1 cm. La couche de demi-atténuation (CDA) pour les photons de 511 KeV est de 4,1 mm de plomb (Pb). La plage de valeurs pour l'atténuation de l'irradiation provenant de l'interposition de diverses épaisseurs de Pb est présentée dans le Tableau 5. Par exemple, une épaisseur de Pb de 8,3 mm a un coefficient d'atténuation de 0.25 et réduira l'irradiation externe de 75%.

Tableau 5: Atténuation de l'irradiation de photons de 511 keV par un écran au plomb

Épaisseur de l'écran (Pb) (mm)	0	4.1	8.3	13.2	26.4	52.8
Coefficient d'atténuation	0	0.5	0.25	0.1	0.01	0.001

9 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

9.1 Généralités

Le produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté en ce qui concerne l'utilisation de produits radiopharmaceutiques. La gestion appropriée de la thérapie et des complications n'est possible que lorsque des installations adéquates de diagnostic et de traitement sont rapidement utilisables.

Le produit radiopharmaceutique ne peut être reçu, utilisé et administré que par des personnes autorisées dans un environnement clinique autorisé. Sa réception, son entreposage, son utilisation, son transport et son traitement sont soumis aux règlements et/ou aux autorisations appropriées des organismes officiels locaux compétents.

Comme pour l'utilisation de tout autre produit radioactif, la prudence s'impose afin que le patient ne soit exposé qu'à l'irradiation nécessaire pour évaluer son état, ce qui permet également de protéger le personnel œuvrant dans ce domaine.

9.2 Contamination

Les mesures suivantes devraient être observées jusqu'à 12 heures après l'administration du FDG (^{18}F) : la toilette doit être privilégiée à l'urinoir portable, la cuvette de la toilette devrait être rincée à plusieurs reprises après utilisation.

Certaines précautions doivent être prises suivant l'administration du FDG (^{18}F) aux patients incontinents, telle la cathétérisation vésicale afin de minimiser le risque de contamination radioactive sur les vêtements, la lingerie et l'environnement du patient.

9.3 Populations particulières

9.3.1 Patients diabétiques

Les patients diabétiques peuvent nécessiter une stabilisation du niveau de glucose sanguin le jour avant ou la journée même de l'administration du FDG (^{18}F).

9.3.2 Femmes enceintes

Chez la femme en âge de procréer, il est préférable de faire passer la scintigraphie dans les 10 jours après le début des menstruations, ou après avoir vérifié que la femme n'est pas enceinte, surtout quand cet examen peut être différé. Il convient d'évaluer le bienfait associé à l'utilisation d'un produit radiopharmaceutique de diagnostic par rapport au risque possible pour un embryon ou un fœtus.

Des études appropriées sur la reproduction n'ont pas été réalisées chez les animaux pour déterminer si ce médicament affecte la fertilité chez les hommes ou les femmes, a un potentiel tératogène, ou a d'autres effets indésirables sur le fœtus.

9.3.3 Allaitement

Lorsqu'une évaluation des bénéfices par rapport aux risques incite à l'utilisation de ce produit chez les femmes qui allaitent, l'allaitement doit être interrompu et il faut minimiser le contact étroit entre la mère et l'enfant, pendant une période de 12 heures après l'injection du FDG (^{18}F).

Une préparation pour nourrisson peut être substituée ou, le cas échéant, le lait maternel peut être exprimé avant l'administration du FDG (^{18}F), afin de minimiser le contact étroit entre la mère et l'enfant et limiter l'exposition de l'enfant aux rayonnements.

9.3.4 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

9.3.5 Personnes âgées

Il n'y a pas de limitation connue quant à l'usage clinique du FDG (^{18}F) chez les personnes âgées.

9.4 Risque de mésinterprétation de l'image et autres erreurs

Pour l'évaluation du cancer du poumon, certaines lésions non cancéreuses de la zone thoracique montrent une fixation du FDG (^{18}F), y compris les infections aiguës et chroniques (comme les abcès, la tuberculose et l'histoplasmosis) et des états inflammatoires/granulomateux (comme la sarcoïdose, la bronchectasie, ou des zones post-radiothérapie), qui peuvent simuler une accumulation tumorale. Une fixation relativement peu intense ou absente du FDG (^{18}F) peut être observée dans le cas de lésions spécifiques telles que le carcinome broncho-alvéolaire, mucoïde et lobulaire de même que des tumeurs carcinoïdes et des adénofibromes.

Pour l'évaluation du cancer colorectal, certaines zones abdominales/pelviennes non cancéreuses peuvent montrer une fixation du FDG (^{18}F) y compris les zones de réponses post-chirurgicales inflammatoires ou post-irradiation, des zones d'érythème suite à une chimiothérapie, des adénomes du côlon et des diverticules de vessie pouvant imiter une accumulation tumorale. Une fixation relativement peu intense ou absente du FDG (^{18}F) peut être observée dans le cas de lésions spécifiques telles que le carcinome mucoïde.

La taille de la lésion peut aussi affecter la détectabilité fondée sur l'accumulation relative du FDG (^{18}F) et la résolution du système d'imagerie TEP, puisqu'il a été démontré que l'imagerie TEP FDG (^{18}F) peut aussi avoir une sensibilité plus faible dans l'évaluation de la taille des lésions de moins de 1 cm.

10 EFFETS INDÉSIRABLES

10.1 Aperçu des effets indésirables

Il n'y a pas d'effets indésirables connus associés à l'utilisation du FDG (^{18}F).

10.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Aucun effet indésirable n'a été observé dans les essais cliniques publiés.

10.3 Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques

Aucune donnée n'est disponible.

10.4 Résultats de laboratoire anormaux

Aucune donnée n'est disponible.

10.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Aucune donnée n'est disponible.

11 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

11.1 Interactions médicament-médicament

Aucune donnée n'est disponible.

11.2 Interactions médicament-aliment

Aucune donnée n'est disponible. Les patients doivent être à jeun lors d'une TEP au FDG (^{18}F).

11.3 Interactions médicament- plante médicinale

Aucune donnée n'est disponible.

11.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune donnée n'est disponible.

12 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

12.1 Mode d'action

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

12.2 Pharmacodynamique

Le FDG (^{18}F), en tant que produit analogue au glucose, se concentre dans les cellules qui comptent sur le glucose comme source d'énergie primaire, ou dans les cellules dépendantes de l'augmentation de glucose dans des conditions pathophysiologiques. Le FDG (^{18}F) traverse la membrane cytoplasmique par des protéines de transport du glucose et est phosphorylé dans la cellule en FDG (^{18}F)-6-phosphate par l'hexokinase. Une fois phosphorylé, il ne peut pas sortir de la cellule puisque ce n'est pas un substrat convenable pour la déphosphorylation par le glucose-6-phosphate. Ainsi, dans un tissu donné ou dans un processus pathophysiologique, la rétention et la suppression de FDG (^{18}F) reflète un équilibre impliquant des activités de protéines de transport du glucose, d'hexokinase et de glucose-6-phosphatase. Tenant compte des différences cinétiques entre le transport du glucose et le transport et phosphorylation du FDG (^{18}F), ce dernier peut être utilisé pour évaluer le métabolisme du glucose.

En comparaison avec l'activité de fond de l'organe spécifique ou du type de tissu, les régions présentant une fixation absente ou diminuée du FDG (^{18}F) reflètent la diminution ou l'absence de métabolisme du glucose. Les régions à fixation accrue de FDG (^{18}F) (par rapport au rayonnement de fond) reflètent des taux de métabolisme du glucose plus importants que la normale.

En cas de cancer, les cellules sont généralement caractérisées par un métabolisme accru du glucose, ce qui est partiellement dû à (1) une augmentation des transports de glucose, (2) un taux accru d'activité de phosphorylation, (3) une réduction de l'activité de phosphatase ou (4) un changement dynamique dans l'équilibre dans tous ces processus. Cependant, le métabolisme du glucose en cas de cancer tel qu'il est reflété par l'accumulation de FDG (^{18}F) est considérablement variable. Selon le type de tumeur, le stade et l'emplacement, l'accumulation de FDG (^{18}F) peut augmenter, être normale ou diminuer. De même, les cellules inflammatoires peuvent avoir la même variabilité de fixation du FDG (^{18}F).

12.3 Pharmacocinétique

Distribution :

Le FDG (^{18}F) s'accumule dans le corps proportionnellement au métabolisme du glucose. En raison de leurs taux glycolytiques élevés, le cerveau et le cœur présentent généralement les accumulations les plus élevées en post-prandial; donc un état de diète absolue est souhaitable pour minimiser la fixation dans ces organes. D'autres tissus qui présentent un potentiel de taux métaboliques de glucose modérés, et donc de fixation du FDG (^{18}F), sont le foie, la rate, la thyroïde, les intestins et la moelle osseuse. Puisque le muscle squelettique actif accumulera le FDG (^{18}F), un état détendu, surtout pendant la phase de fixation initiale, est important pour minimiser la fixation dans ces organes. Le FDG (^{18}F) a été présenté comme s'accumulant dans les tumeurs primaires et métastatiques dans le corps; ceci étant probablement lié à la concentration des transports de glucose dans la membrane cytoplasmique, au taux de prolifération tumoral, au degré de différenciation tumorale et au nombre de cellules cancéreuses viables présentes dans la tumeur.

Métabolisme :

Le FDG (^{18}F) est phosphorylé en FDG (^{18}F)-6-phosphate par hexokinase, sans métabolisme plus important au cours du caméra TEP.

Élimination :

Le FDG (^{18}F) est excrété inchangé dans l'urine (approximativement 20 % de l'activité administrée est excrétée au cours des 2 premières heures); le tractus urinaire peut donc présenter une accumulation intense de FDG (^{18}F). Soixante-quinze (75) % de l'activité administrée de FDG (^{18}F) sont retenus avec une demi-vie efficace de 1,83 heure; 19 % ont une demi-vie efficace de 0,26 heure et les 6 % restants ont une demi-vie efficace de 1,53 heure.

Le temps jusqu'au pic de concentration est d'à peu près 30 minutes dans les tissus extrêmement métaboliques tels que le cerveau. Puisque le temps pour atteindre le pic de concentration dépend du taux métabolique du glucose et de l'élimination du FDG (^{18}F) par le corps entier, des tissus moins actifs sur le plan métabolique peuvent ne pas atteindre le pic de concentration maximum avant près de 2 heures. Ce temps dépend aussi de l'équilibre entre la fixation du FDG (^{18}F), l'élimination du FDG (^{18}F) du sang et la décroissance radioactive.

Populations particulières et états pathologiques

Aucune donnée n'est disponible.

13 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Le FDG(^{18}F) doit être entreposé debout dans un récipient blindé en plomb à la température ambiante contrôlée.

Le FDG(^{18}F) doit être utilisé tout au plus dans les 12 heures suivant le temps de calibration.

14 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Comme pour l'utilisation de tout autre produit radioactif, la prudence s'impose afin que le patient ne soit exposé qu'à l'irradiation nécessaire pour évaluer son état, ce qui permet également de protéger le personnel œuvrant dans ce domaine.

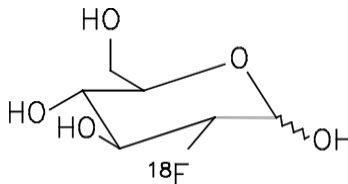
Les produits radiopharmaceutiques ne devraient être manipulés que par des professionnels de la santé qualifiés qui ont reçu une formation spécifique sur l'utilisation et la manipulation sécuritaires des radionucléides, et dont l'expérience et la formation ont été approuvés par l'organisme gouvernemental autorisé à émettre un permis d'utilisation des radionucléides.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

15 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

15.1 Substance pharmaceutique

Nom propre : Fludésoxyglucose (^{18}F)
Nom chimique : 2-deoxy-2-(^{18}F)fluoro-D-glucose
Formule moléculaire : $\text{C}_6\text{H}_{11}^{18}\text{FO}_5$
Masse moléculaire : 181.26 daltons
Structure :



15.2 Caractéristiques du produit

Le FDG (^{18}F) est fourni sous forme de solution stérile, apyrogène, incolore, claire et prête à l'emploi. Chaque flacon ou seringue contient au moins 0.5 GBq de 2-deoxy-2- ^{18}F -fluoro-D glucose à la fin de la synthèse (FDS) Le pH de la solution se situe entre 4.5 et 7.5. La solution est fournie dans un emballage contenant un flacon de verre multi-dose ou une seringue uni-dose, ne contenant pas d'agent de conservation.

16 ESSAIS CLINIQUES

Le FDG (^{18}F) du Centre régional des sciences de la santé de Thunder Bay a été autorisé à titre de présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN). La PADN portait sur une comparaison à base physico-chimique; aucune donnée clinique n'a été générée et soumise pour ce produit. Le produit de référence canadien (PRC) cité dans cette PADN était le FDG (^{18}F) de l'Office régional de la santé de Winnipeg.

17 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE

Fludésoxyglucose (FDG)

Bessell *et al* ont étudié la toxicologie du FDG injecté par voie intrapéritonéale chez les souris et les rats et ont rapporté la DL_{50} chez les souris comme étant de 600 mg/kg.

Reivich *et al.* (8) ont étudié la toxicologie du FDG chez les souris et les chiens. Du FGD a été injecté chez les souris par voie intrapéritonéale (3 doses hebdomadaires de 14,3 mg/kg - 3 000 fois la dose humaine). Aucun effet n'a été noté sur le poids animal, aucune grosseur ou anomalie microscopique n'a été notée et aucun effet non immédiat ou à long terme n'a été remarqué. Du FGD a été injecté

chez les chien par intraveineuse avec trois doses de 0,72 mg/kg. Ils n'ont présenté aucun signe ou symptôme clinique d'effets indésirables. Aucune anomalie significative n'a été détectée dans le sang, l'urine ou le liquide cébrospinal. Aucune grosseur significative ou anomalie microscopique n'a été notée dans les organes internes.

Som et al. ont étudié la toxicologie du FDG chez les souris et les chiens. Du FDG a été injecté chez les souris par voie intrapéritonéale (3 doses hebdomadaires de 14,3 mg/kg - 3 000 fois la dose humaine). Aucun effet n'a été noté sur le poids de l'animal et aucune anomalie macro- ou microscopique n'a été notée. Les chiens ont subi une injection par intraveineuse avec trois doses de 0,72 mg/kg et aucune anomalie significative n'a été détectée dans le sang, l'urine ou le liquide cébrospinal. Aucune anomalie macro- ou microscopique n'a été notée dans les organes internes. Aucune anomalie de température du corps, de tension, de pouls ou de respiration n'a été observée chez les chiens.

Acétonitrile, Éthanol, et Kryptofix 222

Les impuretés possibles qui ont été observées dans de très petites quantités de FDG (¹⁸F) sont de l'acétonitrile, de l'acétone et du Kryptofix 222 (Kryptofix). Par conséquent, l'impact potentiel de leur présence sur la sécurité du produit a été évalué.

La limite d'acétonitrile pour le FDG (¹⁸F) suit la spécification de l'ICH Q3C(R3) pour ce solvant résiduel et fournit ainsi un facteur de sécurité important quant à l'exposition du patient à ce produit chimique potentiellement toxique.

La limite de l'éthanol pour le FDG (¹⁸F) suit la spécification de l'ICH Q3C(R3) pour ce solvant résiduel et fournit ainsi un facteur de sécurité important quant à l'exposition du patient à ce produit chimique faiblement toxique.

La toxicité aiguë du Kryptofix a été évaluée chez les rats et les souris (10). La DL₅₀ d'une dose par intraveineuse chez les souris était de 35 mg/kg et d'une dose intrapéritonéale de 110 mg/kg. La DL₅₀ d'une dose par intraveineuse chez les rats était de 32 mg/kg et d'une dose intrapéritonéale était de 153 mg/kg. Les doses jusqu'à 188,25 mg/kg (par voie non spécifiée) chez les rats ont démontré des élévations transitoires des enzymes du foie mais aucun autre changement histopathologique n'était évident. La limite de Kryptofix ($\leq 50 \mu\text{g/mL}$) pour FDG (¹⁸F) suit la spécification de l'USP 39 et se situe à plus de deux ordres de magnitude au-dessous de la dose létale chez les rongeurs, par voie intraveineuse. Ainsi une marge de sécurité plus raisonnable est obtenue pour la teneur en Kryptofix (pire des cas) du FDG (¹⁸F) fondée sur ces évaluations.

18 MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN

Fludésoxyglucose (¹⁸F)

Solution parentérale, >0.5 GBq/flacon

N° de contrôle: 153940

Office régional de la santé de Winnipeg

6 novembre, 2012

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

FDG (¹⁸F)

Fludésoxyglucose (¹⁸F) Solution Injectable

Lisez attentivement ce qui suit avant de recevoir FDG (¹⁸F). L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet du FDG (¹⁸F).

Mises en garde et précautions importantes

- En général, le FDG (¹⁸F) ne devrait pas être administré aux femmes enceintes.
- Chez les femmes qui allaitent, l'allaitement doit être interrompu et il faut minimiser le contact étroit entre la mère et l'enfant, pendant une période de 12 heures après l'injection du FDG(¹⁸F).

Pourquoi FDG (¹⁸F) est utilisé ?

Le FDG (¹⁸F) est un médicament radioactif qui est utilisé en association avec la Tomographie par Émission de Positrons (TEP) pour aider votre médecin à évaluer votre cancer.

Comment FDG (¹⁸F) agit-il ?

Le FDG (¹⁸F) est un sucre radioactif contenant un radio-isotope, le fluor-18. Quand il est injecté dans une veine, il est dispersé dans votre corps. Les cellules cancéreuses nécessitent plus de sucre pour fonctionner. Par conséquent, le FDG (¹⁸F) se concentrera dans ces dernières. Un test par caméra diagnostic, appelé caméra TEP, utilise l'isotope radioactif dans le FDG (¹⁸F) pour émettre les images du corps entier. Ces images peuvent aider votre médecin à détecter la présence et l'emplacement de cellules cancéreuses dans votre corps.

Quels sont les ingrédients du FDG (¹⁸F) ?

Le FDG (¹⁸F) contient du fludésoxyglucose (¹⁸F) et un ingrédient non-médicinal, un tampon citrate.

FDG (¹⁸F) est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Solution injectable.

Ne prenez pas FDG (¹⁸F) si :

- vous êtes enceinte
- vous êtes allergique à l'un des composants du FDG (¹⁸F)
- vous êtes diabétique avec des taux de glycémie incontrôlés

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir du FDG (¹⁸F), afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment

- si vous êtes enceinte
- si vous allaitez
- si vous êtes diabétique

Autres mises en garde à connaître :

- Le FDG (¹⁸F) ne doit pas être administré aux femmes enceintes à moins que les bénéfices ne soient jugés comme l'emportant sur les dangers possibles pour le fœtus.
- Le FDG (¹⁸F) peut passer dans le lait maternel et être ingéré par le nourrisson. De plus, le nourrisson peut être exposé à une dose de radiation dû à son contact étroit avec le sein. Pour réduire la dose d'exposition au nourrisson, l'allaitement devrait être cessé, et les contacts étroits entre l'enfant et sa mère évités pour une période de 12 heures suivant l'injection du FDG (¹⁸F).

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Aucune interaction médicamenteuse avec d'autres drogues, nourritures, herbes médicinales et analyses de laboratoires n'a pu être établie.

Avant de recevoir le FDG (¹⁸F) :

Les patients diabétiques doivent équilibrer leur glycémie la veille et le jour de la TEP.

Ne mangez pas et ne buvez que de l'eau dans les quatre heures qui précèdent votre TEP.

Afin de réduire l'exposition de la vessie aux rayonnements, Il est important de boire beaucoup de liquide et d'uriner avant et après l'examen.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés au FDG (¹⁸F) ?

Aucun effet secondaire relié au FDG (¹⁸F) n'a été rapporté. Si vous manifestez des effets inhabituels après avoir reçu le FDG (¹⁸F), communiquez immédiatement avec votre médecin.

Par exemple, une réaction allergique pourrait se manifester par une éruption cutanée, de l'urticaire, le prurit, une augmentation du rythme cardiaque, des nausées et vomissements.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hcsc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux

Garder hors de la portée de et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet du **FDG (¹⁸F)**, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé; ou
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php) (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>).

Le présent dépliant a été rédigé par le Centre régional des sciences de la santé de Thunder Bay, 980 rue Oliver, Thunder Bay ON P7B 6V4

Dernière révision 07 septembre, 2017