

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

¹¹C-cholina, 50 MBq/ml na dzień i godzinę odniesienia, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera sól metylo-(¹¹C)- dimetylo-2-hydroksyetyloamoniową (Cholina [¹¹C], *ang.* Choline [¹¹C]) o aktywności 50 MBq na dzień i godzinę odniesienia.

Całkowita aktywność produktu w fiolce w tym czasie wynosi od 50 MBq do 750 MBq.

Radionuklid węgla (¹¹C) ma okres półtrwania wynoszący 20,4 minut i emituje promieniowanie pozytonowe o maksymalnej energii 0,960 MeV. Następnie, w wyniku anihilacji, powstaje promieniowanie gamma o energii 0,511 MeV.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań. Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Produkt leczniczy ¹¹C-cholina jest używany w badaniach z zastosowaniem techniki pozytonowej tomografii emisyjnej (*ang. positron emission tomography*, PET/TK lub PET/MR) w celu obrazowania czynności narządów lub diagnostyki chorób, w których diagnostycznym punktem uchwytu jest zwiększony pobór choliny przez niektóre narządy lub tkanki.

Odpowiednio udokumentowane są następujące wskazania do badań PET/TK lub PET/MR z zastosowaniem produktu leczniczego ¹¹C-cholina:

1. Podejrzenie wznowy raka gruczołu krokowego u pacjentów ze wzrastającym stężeniem swoistego antygenu sterczowego (PSA).
2. Ocena przerzutów do węzłów chłonnych lub przerzutów odległych w przebiegu procesu nowotworowego, w szczególności w raku gruczołu krokowego.
3. Ocena stopnia zaawansowania raka wątrobowo-komórkowego HCC i innych nowotworów wysoko zróżnicowanych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka aktywności dla osoby dorosłej badanej przy pomocy skanera PET/TK lub PET/MR wynosi od 3,5 do 5 MBq/kg m.c., podawana w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym. Dawkę aktywności należy dostosować do masy ciała pacjenta i rodzaju używanego skanera.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności diagnostycznej leku 11C-cholina u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Z tego powodu nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży we wskazaniach onkologicznych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego określających optymalny zakres i dostosowanie dawek z udziałem normalnych i specjalnych grup pacjentów. Nie opisano właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób podawania

Przygotowanie pacjenta, patrz punkt 4.4.

Aktywność produktu leczniczego 11C-cholina musi być zmierzona miernikiem aktywności bezpośrednio przed wstrzyknięciem. Wstrzyknięcie produktu leczniczego 11C-cholina należy wykonać do naczynia żylnego, aby uniknąć napromienienia wskutek możliwego miejscowego wynaczynienia oraz wystąpienia artefaktów obrazowania. Produkt leczniczy należy podawać w postaci bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego.

Rejestracja obrazu

W raku gruczołu krokowego: dynamiczna rejestracja PET nad miednicą, w tym łożą gruczołu krokowego i kośćmi miednicznymi, w czasie 8 minut, rozpoczynając 1 minutę po wstrzyknięciu lub jeśli niemożliwe do wykonania, jedna statyczna rejestracja przez 2 minuty, rozpoczynając 1 minutę po wstrzyknięciu. We wszystkich wskazaniach: „statyczna” rejestracja PET całego ciała, rozpoczynając od 5 minut po wstrzyknięciu.

W przypadku wątpliwości odnośnie zmian o wolnym wychwycie (np. negatywne obrazy statyczne przy podwyższonym poziomie PSA w surowicy) po upływie 1 godziny można wykonać drugą rejestrację statyczną całego ciała lub wybranego regionu (np. miednicy).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na którykolwiek składnik produktu radiofarmaceutycznego wymieniony w punkcie 6.1..
- Ciąża.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża, patrz punkt 4.3 i 4.6

Indywidualne oszacowanie stosunku korzyści do ryzyka.

W przypadku każdego pacjenta ekspozycja na promieniowanie jonizujące musi być uzasadniona spodziewanymi korzyściami diagnostycznymi. Podana dawka aktywności powinna w każdym przypadku być tak niska jak to tylko możliwe, ale jednocześnie wystarczająca, aby uzyskać wymaganą informację diagnostyczną.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież, patrz odpowiednio punkt 4.2 lub 5.1.

Przygotowanie pacjenta

Produkt leczniczy 11C-cholina należy podawać pacjentom po upływie przynajmniej 4 godzin od ostatniego posiłku dla eliminacji interferencji z choliną zawartą w pokarmie. W celu uzyskania obrazów najlepszej jakości i zmniejszenia ekspozycji pęcherza moczowego na podaną dawkę

promieniowania należy zachęcać pacjentów do przyjmowania wystarczającej ilości płynów i oddawania moczu po badaniu.

Ostrzeżenia ogólne

Zaleca się, aby pacjenci unikali bliskich kontaktów z małymi dziećmi w ciągu pierwszych 4 godzin od wstrzyknięcia produktu leczniczego.

Produkty radiofarmaceutyczne powinny być odbierane, stosowane i podawane wyłącznie przez fachowy personel w pracowniach medycyny nuklearnej. Ich odbiór, przechowywanie, stosowanie, przewożenie oraz usuwanie odpadów są przedmiotem przepisów prawnych i (lub) odpowiednich pozwoleń właściwych władz krajowych. Radiofarmaceutyki powinny być przygotowywane przez użytkownika w sposób spełniający zarówno wymagania bezpieczeństwa radiologicznego, jak i jakości farmaceutycznej. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności w zakresie aseptyki.

Maksymalna objętość przeznaczona do podania pacjentowi nie powinna przekraczać 15 ml.

Specjalne ostrzeżenia

Zawartość sodu w podanej dawce może w niektórych przypadkach (np. rozcieńczenie z użyciem ponad 6.5 ml 0,9% roztworu NaCl) przekraczać 1 mmol. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wskazanie do badania PET/TK lub PET/MR z użyciem produktu leczniczego ¹¹C-cholina musi być odpowiednio udokumentowane u pacjentów poddawanych terapii antyandrogenowej.

Kolchicyna i leki antyandrogenowe wpływają ujemnie na jakość obrazowania z użyciem ¹¹C-choliny.

Jakakolwiek niedawna zmiana leczenia musi prowadzić do weryfikacji wskazania do wykonania badania z użyciem produktu leczniczego ¹¹C-cholina.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

W przypadku zamiaru podania produktów radiofarmaceutycznych kobiecie w wieku rozrodczym ważne jest ustalenie, czy jest ona w ciąży, czy też nie. Każdą kobietę, u której we właściwym czasie nie wystąpiła miesiączka, należy uznawać za kobietę w ciąży, aż do momentu wykluczenia tej możliwości. W razie niepewności odnośnie możliwej ciąży (jeśli kobieta nie miała miesiączki, miesiączka jest bardzo nieregularna itp.) należy zaoferować pacjentce zastosowanie alternatywnych metod diagnostycznych, niewykorzystujących promieniowania jonizującego (jeśli są one dostępne).

Ciąża

Produkt leczniczy ¹¹C-cholina jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży.

Brak danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego w okresie ciąży. Nie

przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na reprodukcję u zwierząt.

Stosowanie nuklidów promieniotwórczych u kobiet ciężarnych wiąże się z pochłonięciem dawki promieniowania także przez płód.

Karmienie piersią

Przed podaniem produktów radiofarmaceutycznych matce karmiącej piersią należy rozważyć, czy podanie radionuklidu może być przełożone do czasu zakończenia przez matkę karmienia piersią i czy dokonano wyboru najbardziej odpowiedniego produktu radiofarmaceutycznego przy uwzględnieniu wydzielania aktywności do mleka matki. Jeśli zachodzi konieczność podania produktu leczniczego, należy przerwać karmienie piersią na początkowe 1,5 godziny po wstrzyknięciu, a ściągnięte mleko należy odrzucić.

Zaleca się unikanie bliskiego kontaktu między matką, a niemowlęciem w czasie pierwszych 4 godzin po podaniu produktu leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jest mało prawdopodobne by produkt leczniczy ¹¹C-cholina wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Dotychczas nie obserwowano działań niepożądanych. Ekspozycja na promieniowanie jonizujące jest powiązana z możliwością indukcji nowotworów i możliwością rozwoju wad genetycznych. Ponieważ dawka skuteczna wynosi odpowiednio 1,5 mSv, gdy podawana jest maksymalna zalecana dawka aktywności 5 MBq/kg m.c. standardowemu pacjentowi o masie ciała 70 kg, to prawdopodobieństwo wystąpienia takich działań niepożądanych jest małe.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie jest mało prawdopodobne, biorąc pod uwagę dawki używane do celów diagnostycznych.

W przypadku podania za dużej dawki aktywności ¹¹C-choliny, dawkę pochłoniętą przez pacjenta należy jak najbardziej obniżyć poprzez eliminację radioizotopu z organizmu z zastosowaniem wymuszonej diurezy i częste oddawanie moczu. Pomocne może być oszacowanie zastosowanej dawki skutecznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne diagnostyczne środki radiofarmaceutyczne do wykrywania nowotworów, kod ATC: jeszcze nie przydzielony

Przy stosowanych w diagnostyce stężeniach substancji czynnej i aktywności zalecanej do badań diagnostycznych produkt leczniczy ¹¹C-cholina nie wykazuje aktywności farmakodynamicznej. Produkt leczniczy ¹¹C-cholina jest analogiem choliny (prekursora biosyntezy fosfolipidów), w którym atom węgla jednej z grup metylowych to izotop (¹¹C). Po przejściu przez błonę komórkową za pomocą nośników cholina jest fosforylowana przez kinazę cholinową (ang. choline kinase – CK) z wytworzeniem fosforylocholine, przekształcanej na cytydynodifosforanocholinę [(CDP)-cholinę] i następnie włączanej do fosfatydylocholine, będącej częścią składową błony komórkowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Produkt leczniczy ¹¹C-cholina dystrybuowana jest głównie do trzustki, nerek, wątroby, śledziony i jelita grubego. Relatywnie niewielkie wydalanie z moczem wskazuje dystrybucję głównie do mięszu nerek.

Metabolizm

Po podaniu dożylnym produkt leczniczy ¹¹C-cholina jest metabolizowany głównie do ¹¹C-betainy jako głównego metabolitu we krwi. W badaniach pacjentów z rakiem gruczołu krokowego lub zaburzeniami neurologicznymi cząstkowa aktywność ¹¹C-choliny i ¹¹C-betainy w ludzkim osoczu tętniczym osiągała plateau w ciągu 25 min, przy czym aktywność ¹¹C-betainy stanowiła 82%±9% całkowitej aktywności izotopu ¹¹C. W punkcie końcowym pomiaru wykrywano niewielkie ilości niezmetabolizowanej ¹¹C-choliny we krwi.

Eliminacja

Wydalaniu z moczem podlega <2% podanej dawki ¹¹C-choliny w ciągu 1,5 h po dożylnym wstrzyknięciu. Szybkość wydzielania ¹¹C-choliny wynosiła 0,014 ml/min

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Produkt leczniczy ¹¹C-cholina jest promieniotwórczym analogiem naturalnej choliny, która jest naturalnym składnikiem błon komórkowych. Nie wykazuje biochemicznej toksyczności. Jedyne efekty toksyczne mogą być następstwem promieniowania.

Nie przeprowadzono badań nad potencjałem mutagennym oraz badań nad toksycznym wpływem na reprodukcję i potencjalnym działaniem rakotwórczym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 12.

6.3 Okres ważności

Produkt leczniczy ¹¹C-cholina można stosować w ciągu 2 godzin od daty i godziny zakończenia syntezy, tj. przed upływem daty i czasu ważności podanej na opakowaniu zewnętrznym i na fiolce produktu leczniczego.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Produkty radiofarmaceutyczne należy przechowywać zgodnie z obowiązującymi przepisami dotyczącymi materiałów radioaktywnych.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła (typu I) o pojemności 15 ml, zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym kapslem umieszczona w wolframowym pojemniku osłonowym. Jedna fiolka zawiera 1 do 15 ml roztworu, co odpowiada aktywności od 50 do 750 MBq na dzień i godzinę odniesienia.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Podawanie radiofarmaceutyków stwarza zagrożenie dla innych osób, związane z zewnętrznym promieniowaniem lub skażeniem związanym z obecnością rozlanego moczu, wymiocin itp. Należy przedsięwziąć środki ochrony radiologicznej, zgodnie z krajowymi przepisami. Niezużyty produkt leczniczy i odpady radioaktywne należy usuwać zgodnie z odpowiednimi przepisami krajowymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Voxel S.A.
ul. Wielicka 265
30-663 Kraków Polska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11. DOZYMETRIA

Szacowane dawki promieniowania pochłonięte przez przeciętnego pacjenta dorosłego po wstrzyknięciu dożylnym produktu leczniczego ¹¹C-cholina są obliczone na podstawie badań klinicznych biodystrybucji, opublikowanych przez Tolvanen et al. (Tolvanen, 2010), uzyskanych na podstawie skorygowanej atenuacją rejestracji podczas badania PET całego ciała pacjentów płci męskiej (n=4) i płci żeńskiej (n=2) w ciągu pierwszej godziny po wstrzyknięciu. Poniższa tabela przedstawia dozymetrię obliczoną zgodnie z Publikacją nr 106 (2008) Międzynarodowej Komisji Ochrony Radiologicznej (ang. International Commission on Radiological Protection – ICRP) - dawki promieniowania jonizującego pochłonięte przez pacjentów są następujące:

Narząd/Tkanka	Pochłonięta dawka na jednostkę podanej aktywności (μGy/MBq)
Nadnercza	3.59
Powierzchnia kości	4.81
Szpik kostny czerwony	1.90
Mózg	1.16
Gruczoł sutkowy	1.39
Ściana pęcherzyka żółciowego	4.54
Przewód pokarmowy	
- żołądek	6.00
- jelito cienkie	2.35
- górny odcinek jelita grubego	6.41
- dolny odcinek jelita grubego	1.81
Serce	3.43
Nerki	20.62
Wątroba	20.11
Płuca	4.59
Mięśnie	2.54
Jajniki	2.02
Trzustka	29.19
Skóra	1.22
Śledziona	9.16
Jądra	1.36
Grasica	1.69
Tarczyca	1.49
Pęcherz moczowy	3.41
Macica	1.96
Całe ciało	2.97
Dawka efektywna (μSv/MBq)	4.35

Efektywna dawka pochłonięta po podaniu produktu leczniczego ¹¹C-cholina o aktywności 350 MBq (5 MBq/kg m.c. x 70 kg) wynosi 1,5 mSv u dorosłych, ($350 \times 4,35 = 1522 \mu\text{Sv} = 1,5 \text{ mSv}$). Zastosowanie tomografii komputerowej powoduje dodatkowe napromieniowanie. Przy obecnych technologiach, dodatkowa dawka efektywna pochodząca ze skanowania TK wyniesie 8,5 mSv. Rzeczywista dawka zależy od operatora, skanera, i pacjenta.

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Sposób przygotowania

Fiolki nie wolno otwierać. Po odkażeniu korka, roztwór należy pobierać przez korek, używając jednorazowej strzykawki wyposażonej w odpowiednią osłonę i jednorazową jałową igłę lub automatyczny system rozdozowujący. Pobraną dawkę jednorazową należy zmierzyć przy użyciu miernika aktywności

Kontrola jakości

Roztwór należy obejrzeć przed zastosowaniem; stosować można tylko roztwory przezroczyste, wolne od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Produkt leczniczy może być rozcieńczany roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (roztworem fizjologicznym soli 0,9%) do wstrzykiwań lub wodą do wstrzykiwań.

Produkt 11C-cholina nie zawiera środków konserwujących. Fiolka wielodawkowa.

13. INNE INFORMACJE

Wytwórca:

Voxel S.A.
ul. Wielicka 265
30-663 Kraków
POLSKA