

1. Zusammensetzung

- a. Wirkstoff: [¹⁸F]-Fluoromethylcholin
- b. Hilfsstoffe: Jeder ml Injektionslösung enthält die folgenden Inhaltsstoffe:
- | | |
|-----------------------------|--------------------------------------|
| Natriumchlorid | 9 mg (entspricht 3.54 mg Natrium/ml) |
| Wasser für Injektionszwecke | 1 ml |
- SWAN-Cholin enthält kein Konservierungsmittel.
- c. Spezifikationen:
- | | |
|-------------------------|--------------------------|
| Nuklide | [¹⁸ F]-Fluor |
| Radionuklidreinheit | >99.9 % |
| Radiochemische Reinheit | ≥95 % |

2. Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

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

3. Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

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

3.1. Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Darstellung von Lokalrezidiven, Lymphknoten- und Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms. Re-staging des biochemischen Rezidivs bei steigenden PSA Werten (≥1 ng/ml). SWAN-Cholin PET ist eine sensitive Methode für die Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung eines bioptisch bzw. histologisch nachgewiesenen Prostatakarzinoms. SWAN-Cholin ist nicht geeignet für die Diagnostik von Hirntumoren. SWAN-Cholin kann zur Abklärung bei Patienten mit HCC mit Indikation zur lokalen Therapie inkl. Resektion und Transplantation mit Risiko einer extrahepatischen Metastasierung eingesetzt werden. SWAN-Cholin kann beim Nebenschilddrüsenadenom mit primärem oder tertiärem Hyperparathyreoidismus mit Indikation zur Resektion oder Ablation eingesetzt werden.

4. Dosierung/Anwendung

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

4.1. Dosierung

Das zu injizierende Volumen von SWAN-Cholin soll 7 ml nicht überschreiten. Das Bundesamt für Gesundheit empfiehlt für Erwachsene eine Dosis von 3 MBq/kg Körpergewicht (Stand Oktober 2015). In der Fachliteratur wird die Injektion von 3 bis 4 MBq/kg Körpergewicht beschrieben.

4.2. Besondere Personengruppen

Ältere Patienten

Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Nieren und Leberfunktionsstörung

Eine sorgfältige Abwägung der anzuwendenden Aktivität ist erforderlich, da bei diesen Patienten die Möglichkeit einer erhöhten Strahlenexposition besteht. Siehe Abschnitt „Warnhinweise und Kinder und Jugendliche“.

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

Vorbereitung des Patienten

Um die Strahlenexposition der Blase zu vermindern, ist eine adäquate Hydratation des Patienten anzustreben. Hierzu sollten vor der Untersuchung mindestens 250 mL Wasser verabreicht werden, und der Patient ist aufzufordern, unmittelbar im Anschluss an die PET-Untersuchung (innerhalb einer Stunde nach der Injektion) und in den folgenden Stunden öfter die Blase zu entleeren.

Art der Anwendung

SWAN-Cholin ist zur i.v. Anwendung und zur Anwendung als Einzeldosis bestimmt. Die zu applizierende Aktivität von SWAN-Cholin muss unmittelbar vor der Injektion mit einem Aktivimeter (Dosiskalibrator) gemessen werden. SWAN-Cholin darf, abgesehen von isotoner Kochsalzlösung (0.9%) für Injektionszwecke, nicht verdünnt werden. Die Applikation darf nur i.v. erfolgen, gefolgt von einer Spülung mit ungefähr 10 ml isotonischer Kochsalzlösung für Injektionszwecke, um die vollständige Gabe der Dosis sicherzustellen. Bei einem Injektionsvolumen unter 1 ml dürfen nur Spritzen geeigneter Grösse (1 ml) verwendet werden. Die 1 ml Spritze sollte im Anschluss an die Injektion erneut mit 0.9% Kochsalzlösung gefüllt und erneut appliziert werden, um sicherzustellen dass die gesamte Aktivitätsmenge injiziert wurde. Die Injektion von SWAN-Cholin muss streng intravenös erfolgen, um eine Strahlenexposition aufgrund eines lokalen Extravasats sowie Artefakte bei der Bildgebung zu vermeiden.

Die Anreicherung von ¹⁸F-Fluorocholin in Tumorherden erfolgt sehr rasch und kann bereits 1-3 Minuten nach Injektion mittels PET nachgewiesen werden. Sie nimmt in Tumorfäzissen insbesondere in den ersten 15 Minuten nach Injektion weiter zu.

Bildaufnahme

Prostatakarzinom

Es empfiehlt sich, statische oder dynamische Emissionsaufnahmen des kleinen Beckens (Region der Prostata) oder eine Teilkörper-PET beginnend in der Beckenregion bereits 1-3 Minuten nach Injektion anzufertigen. Dies erlaubt eine bessere Unterscheidung von

tumorbedingter Anreicherung in Blasennähe von physiologischer Aktivität in der Harnblase oder in der Urethra. In dieser frühen Phase hat die über die Nieren ausgeschiedene Aktivität die Harnblase noch nicht erreicht. Ab 20 Minuten nach i.v. Injektion sollte eine statische Ganzkörper Bildaufnahme durchgeführt werden. Bei Verdacht auf Läsionen mit langsamer Anreicherung (z.B. bei erhöhtem PSA Spiegel im Serum, aber negativen statischen Bildern) kann nach 50 bis 60 Minuten eine weitere statische Ganzkörper Bildaufnahme durchgeführt werden. Zuvor sollte der Patient aufgefordert werden, die Blase zu entleeren. Optional kann mit einer intravenösen Verabreichung von 20 mg Furosemid 10 Minuten nach Injektion von ¹⁸F-Fluorocholin sowie einer intravenösen Hydratation mit 500 ml NaCl 0,9% die Ausscheidung von ¹⁸F-Fluorocholin begünstigt werden. Dies kann die Qualität des zweiten PET-Scans nach spontaner Miktion erhöhen. Diese Massnahmen bieten jedoch keine Gewähr dafür, dass sichtbare Mehranreicherungen auf den Spätbildern ausschliesslich tumorbedingt sein können. Im Einzelfall muss immer an die Möglichkeit einer physiologischen Anreicherung im Urin gedacht werden. Falls erforderlich, können Wiederholungsuntersuchungen kurzfristig durchgeführt werden.

Falsch positive Resultate können durch erhöhte Anreicherung von [¹⁸F]-Fluorocholine bei Prostatitis, Prostatahyperplasie sowie in entzündetem Gewebe auftreten. Da SWAN-Cholin ein nicht spezifischer Tumor-Tracer ist, können andere Tumore und/oder Metastasen positiv erscheinen.

HCC

Die Ganzkörper-Bildgebung für die ¹⁸F-Cholin-PET/CT erfolgt 20 min nach Applikation von ¹⁸F-Cholin mittels statischer Aufnahme. In aktuellen Studien wurden 3.7 KBq/kg Körpergewicht verwendet (PMID 36428565); EANM Guidelines: 4 MBq/kg ; 50 – 400 MBq [¹⁸F]-Cholin i.v.. Bei Verwendung neuer digitaler Scannergenerationen kann die Aktivität bei höherer diagnostischer Sensitivität reduziert werden.

Hyperparathyreoidismus

Zur Diagnostik werden gemäss EANM-Guidelines 100-370 MBq oder 1.5-3.2 MBq/kg Körpergewicht empfohlen. Diverse Autoren empfehlen zwei Zeitpunkte zur Messung: Frühaufnahmen (0-15 min nach Applikation) sowie Spätaufnahmen (30-120 min nach Applikation). Auch gibt es die Möglichkeit nur einen Zeitpunkt zu messen etwa nach 30 min p.i.. Der Untersuchungsbereich ist jeweils von Schädelbasis bis Herzbasis. Fehlerquellen sind falsch-positive Befunde bei Entzündungen, benignen und malignen Tumoren inklusive Schilddrüsen-Karzinom, Nebenschilddrüsen-Karzinom und Lymphknotenmetastasen. Falsch-negative Ergebnisse können bei einem Rezidiv nach erfolgter Nebenschilddrüsen-Operation, bei der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN-1) mit Beteiligung mehrerer oder aller Nebenschilddrüsen, ektopen Nebenschilddrüsenadenomen ausserhalb des Untersuchungsgebiets und intrathyreoidal gelegenen Nebenschilddrüsenadenomen auftreten. Ferner sollte bei negativer Bildgebung an die Möglichkeit einer paraneoplastischen Genese der

Parathormonproduktion mit mögl. Tumor ausserhalb des Untersuchungsgebiets gedacht werden.

Falsch positive Befunde können auftreten durch die physiologische Verteilung des Radiopharmakons, Entzündungsprozesse (z.B. in mediastinalen Lymphknoten bzw. Sarkoidose), benignen Tumoren (z.B. Meningeome), Hyperplasie (Nebenschilddrüsen oder Nebennieren) oder medikamentös (z.B. Knochen-Remodeling). Falsch negative Befunde können auftreten bei kleiner Malignomgrösse, Tumoren die innerhalb der physiologischen Verteilung des Radiopharmakons auftreten, Knochenmetastasen mit ausgedehnter Osteosklerose, medikamentöse Therapien die mit der Akkumulation interagieren und kürzlich erfolgte Therapien (Chemotherapie und Strahlentherapie). Artefakte können auftreten durch die Schwächungskorrektur, fehlerhaftes Alignment zwischen PET und CT, wenn die Strukturen am Rand des Untersuchungsgebiets liegen (Abschneidefehler), Aufhärtung durch einliegendes Fremdmaterial, Bewegung, Bilderstellung und post-processing

5. Strahlenexposition

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

Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq)					
Organ	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebenniere	0.020	0.024	0.038	0.059	0.100
Blase	0.059	0.075	0.110	0.160	0.220
Knochenoberfläche	0.012	0.015	0.023	0.037	0.070
Gehirn	0.0087	0.011	0.018	0.030	0.056
Brust	0.0090	0.011	0.018	0.028	0.054
Gallenblase	0.021	0.025	0.035	0.054	0.100
Gastrointestinaltrakt					
Magen	0.013	0.016	0.025	0.040	0.076
Dünndarm	0.013	0.017	0.027	0.042	0.077
Dickdarm	0.013	0.016	0.026	0.040	0.072
Herz	0.020	0.026	0.041	0.063	0.110
Nieren	0.097	0.120	0.160	0.240	0.430
Leber	0.061	0.080	0.120	0.180	0.330
Lunge	0.017	0.022	0.035	0.056	0.110
Muskeln	0.011	0.013	0.021	0.033	0.061
Speiseröhre	0.011	0.014	0.021	0.033	0.062
Ovarien	0.013	0.016	0.026	0.040	0.072
Bauchspeicheldrüse	0.017	0.022	0.034	0.052	0.093
Rotes Knochenmark	0.013	0.016	0.024	0.036	0.066
Haut	0.008	0.0098	0.016	0.025	0.049
Milz	0.036	0.050	0.077	0.120	0.220
Testes	0.0098	0.013	0.020	0.031	0.057
Thymus	0.011	0.014	0.021	0.033	0.062
Schilddrüse	0.011	0.014	0.022	0.037	0.070
Uterus	0.015	0.018	0.029	0.044	0.076

Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq)					
Organ	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Sonstige Gewebe	0.011	0.014	0.021	0.034	0.062
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0.020	0.024	0.037	0.057	0.100

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

6. Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe.

7. Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

7.1. Einschränkungen der Anwendbarkeit

Eine wirksame, d.h. therapeutische PSA-senkende Androgenblockade scheint die Wahrscheinlichkeit einer richtig positiven PET zu reduzieren.

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

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

7.2. Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

Die Lösung enthält 3.54 mg/ml Natrium. Je nach Zeitpunkt der Verabreichung der Injektion kann der Gehalt an Natrium, welcher dem Patienten verabreicht wird, in einigen Fällen 1 mmol (23 mg) übersteigen. Dies sollte bei Patienten, die sich natriumarm ernähren, berücksichtigt werden.

7.3. Nieren und Leberfunktionsstörung

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

7.4. Kinder und Jugendliche

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

7.5. Nach der Untersuchung

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

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

8. Interaktionen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Interaktionen durchgeführt.

9. Schwangerschaft, Stillzeit

9.1. Frauen im gebärfähigen Alter

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

9.2. Schwangerschaft

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

9.3. Stillzeit

Vor der Verabreichung eines Radiopharmazeutikums während der Stillzeit sollte eine Verschiebung der Radionuklidbehandlung bis nach dem Abstillen in Betracht gezogen werden, da die Radioaktivität in die Muttermilch ausgeschieden wird. Sollte eine Behandlung notwendig sein, muss das Stillen für 12 Stunden unterbrochen und die abgepumpte Milch verworfen werden. Enger Kontakt mit Kleinkindern sollte in den ersten 12 Stunden nach der Injektion eingeschränkt werden.

9.4. Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

10. Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. SWAN-Cholin hat keinen bekannten Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

11. Unerwünschte Wirkungen

Bei den für die diagnostische Anwendung empfohlenen Konzentrationen sind für [¹⁸F]-Fluorocholin keine pharmakologischen Wirkungen zu erwarten. Nebenwirkungen wurden bisher nach der Anwendung von [¹⁸F]-Fluorocholin nicht beobachtet. Durch ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutschäden entstehen. Das grösste Risiko bei der Verabreichung von SWAN-Cholin resultiert daher aus der Strahlenbelastung des Patienten. Bei der maximal empfohlenen Aktivität 210 von MBq bleibt die

Strahlenexposition unter 5 mSv, womit solche Nebenwirkungen als unwahrscheinlich einzustufen sind.

Allergische Reaktionen und anaphylaktische Erscheinungen sind nicht zu erwarten, können jedoch nicht völlig ausgeschlossen werden.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

12. Überdosierung

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

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

13. Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: V09IX07

Bei den für die diagnostische Anwendung empfohlenen Konzentrationen sind für [¹⁸F]-Fluorocholin keine pharmakodynamischen Wirkungen zu erwarten.

13.1. Physikalische Eigenschaften

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

13.2. Wirkungsmechanismus/Pharmakodynamik

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

13.3. Klinische Wirksamkeit

In der Fachliteratur publizierte Meta-Analysen zur klinischen Wirksamkeit von [¹⁸F]-Fluorocholin unterstützen vor allem die Bedeutung der PET/CT in der Bildgebung bei Prostatakarzinom im Restaging bei Patienten mit biochemischen Versagen nach lokaler Behandlung. Eine Metaanalyse von 12 Studien mit 1055 Patienten zeigt eine hohe diagnostische Evidenz mit einer Sensitivität von 85%, Spezifität von 88% und DOR (Diagnostic Odds Ratio) von 41,4. Bei Patienten mit nachgewiesenem aber unbehandeltem Prostatakarzinom zeigt eine Meta-Analyse von 11 Studien mit 5117 untersuchten Läsionen eine Sensitivität von 66%, eine Spezifität von 92% und DOR von 22,7. Aufgrund der geringeren Sensitivität wird die diagnostische Evidenz hier nicht als hoch eingestuft. Bei sorgfältiger Auswahl der in Frage kommenden Patienten scheint die Verwendung dieses bildgebenden Verfahrens sinnvoll, jedoch beschränkt auf Hochrisikopatienten, vor allem mit hohem Gleason-Score (8-10) und hohen PSA-Werten (>20 ng/ml).

HCC

In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse zeigten Cholin-PET oder PET/CT eine gepoolte Detektionsrate (DR) von intrahepatischen und extrahepatischen HCC Läsionen von 83% (Patienten-basierte Analyse) bzw. 79% (Läsionen-basierte Analyse). Gemäss dem systematischen Review zeigte sich im Vergleich zu konventionellen Bildgebungsverfahren zumeist eine höhere Detektionsrate von extrahepatischen Läsionen bei der Verwendung von Cholin-PET/CT. In einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit fand sicke eine Detektionsrate von 44 % für 18F-FDG und 90 % für 18F-Cholin in gut differenzierten HCC Tumoren. In schlecht-differenzierten HCC Tumoren waren 73% 18F-FDG-PET-positiv und 61% [18F]-Fluorocholin-PET-positiv.

Hyperparathyreoidismus (HPT)

In einer Metaanalyse zur Evaluation der diagnostischen Leistung von Cholin-PET beim Hyperparathyreoidismus wurden 14 Studien mit n=517 Patienten eingeschlossen. Es zeigte sich eine gepoolte Sensitivitätsrate von 95% (Patienten-basierte Analyse) bzw. 92% (Läsionen-basierte Analyse). Der gepoolte positive prädiktive Wert lag bei 97% (Patienten-basierte Analyse) bzw. 92% (Läsionen-basierte Analyse). Die gepoolte Detektionsrate analysiert nach Patienten lag bei 91%. Die diagnostische Leistung war ähnlich bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus und bei anderen Typen von Hyperparathyreoidismus.

13.4. Kinder und Jugendliche

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

14. Pharmakokinetik

14.1. Absorption

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

repräsentieren mehr als 93% der maximalen Radioaktivitätskonzentration.

14.2. Organaufnahme

Die höchste Anreicherung erfolgt in Nieren, gefolgt von Leber und Milz. Anreicherung in Nieren und Blase entsteht vor allem durch Ausscheidung der Radioaktivität mit dem Urin. Anreicherung in Leber und Lunge erreichen nach 10 Minuten ein Plateau. Anreicherung in der Leber erfolgt rasch innerhalb der ersten 10 Minuten nach i.v. Injektion und im Anschluss stark verlangsamt. Eine niedrige Anreicherung von Radioaktivität zeigt sich in den Speicheldrüsen, Bauchspeicheldrüse, Grosshirnrinde, Lunge, Tränendrüse und Nasenschleimhaut.

14.3. Metabolismus

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

14.4. Elimination

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

14.5. Halbwertszeit

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

14.6. Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik bei älteren Patienten wurde nicht gesondert untersucht.

14.7. Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht gesondert untersucht.

14.8. Patienten mit Nieren und Leberfunktionsstörungen

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

15. Präklinische Daten

15.1. Toxizität

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

Untersuchungen zu Gentoxizität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt.

15.2. Organaufnahme

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

15.3. Metabolismus

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

15.4. Pharmakologische Wirkung

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

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

16. Sonstige Hinweise

16.1. Inkompatibilitäten

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

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

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

16.2. Spezifische Warnhinweise

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

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

16.3. Beeinflussung diagnostischer Methoden

Siehe Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen», Abschnitt «Einschränkungen der Anwendbarkeit». auf der Packung mit EXP bezeichneten Zeit des Herstellungstages verwendet werden.

16.4. Besondere Lagerungshinweise

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

16.5. Besondere Lagerungshinweise für die Handhabung

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

16.6. Hinweise für die Handhabung wenn die Unversehrtheit der Durchstechflaschen nicht gewährleistet ist.

Zubereitung

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

Qualitätskontrolle

Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell überprüft werden. Es dürfen nur klare Lösungen, die frei von sichtbaren Partikeln sind verwendet werden. Für den Umgang mit den radioaktiven Stoffen ist eine Bewilligung des Bundesamtes für Gesundheit erforderlich. Die Anwendung radioaktiver Stoffe am Menschen ist durch die Strahlenschutzverordnung (StSV, SR 814.501) gesetzlich geregelt. Beim Umgang mit radioaktiven Stoffen und Abfällen sind die Strahlenschutzvorkehrungen der oben erwähnten Verordnung zu beachten, um jede unnötige Strahlenbelastung von Patienten und Personal zu vermeiden. Die nicht verbrauchten radioaktiven Lösungen und die mit diesen kontaminierten Gegenstände müssen bis zum Abklingen der Aktivität auf die Freigrenze des Radionuklides in einem für diese Zwecke eingerichteten Abklingraum unter Beachtung der Strahlenschutzverordnung aufbewahrt werden.

Gesetzliche Bestimmungen Radiopharmaka dürfen nur durch qualifizierte Personen in speziell dafür bestimmten kontrollierten nuklearmedizinischen Bereichen gehandhabt und verabreicht werden. Für den Umgang mit den radioaktiven Stoffen ist eine Bewilligung des Bundesamtes für Gesundheit erforderlich. Die Anwendung radioaktiver Stoffe am Menschen ist durch die Strahlenschutzverordnung (StSV, SR 814.501) gesetzlich geregelt. Beim Umgang mit radioaktiven Stoffen und Abfällen sind die Strahlenschutzvorkehrungen der oben erwähnten Verordnung zu beachten, um jede unnötige Strahlenbelastung von Patienten und Personal zu vermeiden. Die nicht verbrauchten radioaktiven Lösungen und die mit diesen kontaminierten Gegenstände müssen bis zum Abklingen der Aktivität auf die Freigrenze des

Radionuklides in einem für diese Zwecke eingerichteten Abklingraum unter Beachtung der Strahlenschutzverordnung aufbewahrt werden.

17. Zulassungsnummer

66087 (Swissmedic)

18. Packungen

15 ml Multidosis-Flakon aus Glas, verschlossen mit Stopfen und Aluminiumkapsel. Jeder Multidosis-Flakon enthält je nach Bedarf des Anwenders 1.0 ml bis 10.0 ml einer Lösung, was zum Kalibrierzeitpunkt einer Aktivität von 222 bis 2222 MBq entspricht. Abgabekategorie: A

19. Zulassungsinhaberin

SWAN Isotopen AG

SWAN-Haus

20. Stand der Information

Mai 2023

1. Composition

a. Principe actif: [¹⁸F]-Fluorométhylcholine

b. Excipients:

Chaque ml de la solution injectable contient les composants suivants:

- Chlorure de sodium 9 mg (équivalent à 3,54 mg de sodium/ml)

- Eau pour préparations injectables 1 ml

SWAN-Cholin ne contient pas d'agents conservateurs.

Spécifications

- Nucléides Fluor [¹⁸F]

- Pureté du radionucléide >99,9%

- Pureté radiochimique ≥95%

2. Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

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

3. Indications/Possibilités d'emploi

SWAN-Cholin est un médicament radioactif à usage diagnostique pour l'imagerie par la tomographie par émission de positons (TEP). SWAN-Cholin ne convient pas à l'usage radiothérapeutique.

Le principe actif fluorométhylcholine [¹⁸F] suit le métabolisme de la choline naturelle, qui est un substrat pour la synthèse de composants de la membrane cellulaire. L'accumulation de fluorométhylcholine [¹⁸F] peut ainsi démontrer une formation accélérée de la membrane cellulaire due à une maladie.

3.1. Indications

Représentation de récidives locales, des métastases ganglionnaires et osseuses du cancer de la prostate. Restadification de récidive biochimique en cas d'augmentation du taux de PSA (≥1 ng/ml). La TEP avec SWAN-Cholin est une méthode sensible pour l'évaluation de l'extension locale de la tumeur d'un cancer de la prostate confirmé par biopsie ou histologie.

SWAN-Cholin ne convient pas pour le diagnostic des tumeurs cérébrales.

SWAN-Cholin peut être utilisé pour l'évaluation des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) avec indication de traitement local, y compris résection et transplantation, présentant un risque de métastases extra-hépatiques.

SWAN-Cholin peut être utilisé en cas d'adénome parathyroïdien accompagné d'une hyperparathyroïdie primaire ou tertiaire avec indication de résection ou d'ablation.

4. Posologie/Mode d'emploi

Une TEP-TDM avec SWAN-Cholin doit uniquement être réalisée et interprétée par des spécialistes FMH en médecine nucléaire ou ayant un titre équivalent reconnu par la Confédération.

4.1. Posologie

Le volume de SWAN-Cholin à injecter ne doit pas dépasser 7 ml. L'Office fédéral de la santé publique recommande une dose de 3 MBq/kg de poids corporel pour les adultes (mise à jour: octobre 2015). L'injection de 3 MBq/kg de poids corporel est décrite dans la littérature spécialisée.

4.2. Populations particulières de patients

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge. Troubles de la fonction rénale et hépatique
L'activité à administrer doit être évaluée soigneusement, une augmentation de l'exposition aux rayonnements étant possible chez ces patients. Voir rubrique «Exposition aux rayonnements». SWAN-Cholin est éliminé principalement par les reins et la vessie. Aucune étude approfondie sur la marge thérapeutique et l'ajustement de la posologie n'a été menée avec ce médicament dans les populations normales et spécifiques. Aucune étude de pharmacocinétique n'a été menée avec SWAN-Cholin chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale et hépatique.

Enfants et adolescents

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

Préparation du patient

Afin de réduire l'exposition de la vessie aux rayonnements, il faut veiller à l'hydratation adéquate du patient. Pour ce faire, il convient d'administrer au moins 250 ml d'eau avant l'examen, et de demander au patient de vider sa vessie immédiatement après l'examen TEP (dans l'heure qui suit l'injection) et plus souvent dans les heures qui suivent.

Mode d'administration

SWAN-Cholin est destiné à l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse. L'activité de SWAN-Cholin à administrer doit être mesurée avec un activimètre (calibrateur de dose) juste avant l'injection.

SWAN-Cholin ne doit pas être dilué, mise à part avec une solution saline isotonique (0,9%) injectable.

L'administration doit être réalisée par voie intraveineuse uniquement, suivie d'un rinçage avec environ 10 ml de solution saline isotonique injectable afin de garantir l'administration de la dose entière. Si le volume d'injection est inférieur à 1 ml, seules des seringues de taille appropriée (1 ml) doivent être utilisées. Après l'injection, la seringue de 1 ml doit être remplie à nouveau de solution saline 0,9% et administrée encore une fois pour garantir que le volume total d'activité a été injecté. L'injection de SWAN-Cholin doit être strictement réalisée par voie intraveineuse, afin d'éviter une exposition aux rayonnements suite à une extravasation locale, ainsi que des artefacts d'imagerie.

L'accumulation de fluorocholine [¹⁸F] dans les foyers tumoraux est très rapide et peut être détectée par TEP 1 à 3 minutes seulement après

l'injection. Elle est davantage prononcée dans les lésions tumorales, en particulier dans les 15 premières minutes après l'injection.

Acquisition des images

Cancer de la prostate

L'acquisition d'images statiques ou dynamiques de la région pelvienne (région de la prostate) ou une TEP du corps partiel en commençant par la région pelvienne est recommandée déjà 1 à 3 minutes après l'injection. Cela permet de mieux distinguer l'accumulation due aux tumeurs à proximité de la vessie de l'activité physiologique dans la vessie ou de l'urètre. À ce stade précoce, l'activité excrétée par les reins n'a pas encore atteint la vessie. L'acquisition d'images statiques du corps entier doit être réalisée à partir de 20 minutes après l'injection par voie intraveineuse. En cas de soupçons de lésions à accumulation lente (p. ex. si taux de PSA sérique est élevé, mais les images statiques sont négatives), une nouvelle acquisitions d'images statiques du corps entier peut être réalisée après 50 à 60 minutes. Auparavant, le patient doit être invité à vider sa vessie.

Facultativement, l'élimination de la fluorocholine [¹⁸F] peut être favorisée par l'administration par voie intraveineuse de 20 mg de furosémide 10 minutes après l'injection de fluorocholine [¹⁸F] et par une hydratation par voie intraveineuse avec 500 ml de NaCl 0,9%. Cela peut améliorer la qualité de la deuxième TEP-TDM après une miction spontanée. Ces mesures ne garantissent toutefois pas que les suraccumulations visibles sur les images tardives sont exclusivement dues aux tumeurs. Dans certains cas, il faut toujours penser à la possibilité d'une accumulation physiologique dans l'urine. Le cas échéant, de nouveaux examens peuvent être réalisés à court terme. De faux positifs peuvent être obtenus en raison d'une accumulation accrue de fluorocholine [¹⁸F] en cas de prostatite, d'hyperplasie de la prostate ou dans les tissus enflammés.

Étant donné que SWAN-Cholin est un traceur de tumeurs non spécifique, d'autres tumeurs et/ou métastases peuvent apparaître comme positives.

CHC

L'acquisition d'images du corps entier pour la TEP-TDM à la choline [¹⁸F] est réalisée 20 minutes après l'administration de la choline [¹⁸F] au moyen d'une acquisition d'images statiques. Dans les études actuelles, 3,7 KBq/kg de poids corporel ont été utilisés (PMID: 36428565); directives EANM: 4 MBq/kg; 50 à 400 MBq de fluorocholine [¹⁸F] par voie intraveineuse. L'utilisation de nouvelles générations de scanners numériques permet de réduire l'activité tout en augmentant la sensibilité du diagnostic.

Hyperparathyroïdie (HPT)

Pour le diagnostic, les directives de l'EANM recommandent 100 à 370 MBq ou 1,5 à 3,2 MBq/kg de poids corporel. Divers auteurs recommandent deux moments pour la mesure: des images précoces (0 à 15 min après l'administration) ainsi que des images tardives (30 à 120 min après l'administration). Il est également possible de réaliser une mesure à un seul moment, par exemple environ 30 min après

l'administration. La zone d'examen s'étend de la base du crâne à la base du cœur. Les sources d'erreur sont les faux positifs en cas d'inflammation, de tumeurs bénignes et malignes, y compris le cancer de la thyroïde, le cancer de la parathyroïde et les métastases ganglionnaires. Des faux négatifs peuvent être obtenus en cas de récidive après une opération des glandes parathyroïdes, de néoplasie endocrinienne multiple (NEM1) avec implication de plusieurs ou de toutes les glandes parathyroïdes, d'adénomes parathyroïdiens ectopiques en dehors de la zone d'examen et d'adénomes parathyroïdiens intra-thyroïdien. En cas d'images négatives, il convient d'envisager la possibilité d'une origine paranéoplasique de la production d'hormone parathyroïdienne avec une éventuelle tumeur en dehors de la zone d'examen.

De faux positifs peuvent être obtenus en raison de la répartition physiologique du produit radiopharmaceutique, de processus inflammatoires (p. ex. dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ou sarcoïdose), de tumeurs bénignes (p. ex. méningiomes), d'hyperplasie (glandes parathyroïdes ou surrénales) ou de médicaments (p. ex. remodelage osseux). Des faux positifs peuvent être obtenus en cas de tumeurs malignes de petite taille, de tumeurs apparaissant dans le cadre de la distribution physiologique du produit radiopharmaceutique, de métastases osseuses avec ostéosclérose étendue, de traitements médicamenteux interagissant avec l'accumulation et de traitements récents (chimiothérapie et radiothérapie).

Des artefacts peuvent apparaître en raison du correcteur d'affaiblissement, d'un mauvais alignement entre la TEP et la TDM lorsque les structures sont situées à la périphérie de la zone d'examen (erreur de coupe), d'un durcissement dû à la présence d'un corps étranger, du mouvement, de l'acquisition d'images et du post-traitement.

5. Exposition aux rayonnements

Selon la publication 128 (Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, SAGE Publications, 2015) de l'ICRP (International Commission on Radiological Protection), les patients absorbent les doses de rayonnements suivantes lors de l'imagerie à la fluorométhylocholine [¹⁸F]:

Dose absorbée par unité d'activité injectée (mGy/MBq)					
Organe	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Glandes surrénales	0.020	0.024	0.038	0.059	0.100
Vessie	0.059	0.075	0.110	0.160	0.220
Surfaces osseuses	0.012	0.015	0.023	0.037	0.070
Cerveau	0.0087	0.011	0.018	0.030	0.056
Seins	0.0090	0.011	0.018	0.028	0.054
Vésicule biliaire	0.021	0.025	0.035	0.054	0.100
Tractus gastro-intestinal					
Estomac	0.013	0.016	0.025	0.040	0.076
Intestin grêle	0.013	0.017	0.027	0.042	0.077
Côlon	0.013	0.016	0.026	0.040	0.072
Cœur	0.020	0.026	0.041	0.063	0.110

Dose absorbée par unité d'activité injectée (mGy/MBq)					
Organe	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Reins	0.097	0.120	0.160	0.240	0.430
Foie	0.061	0.080	0.120	0.180	0.330
Poumons	0.017	0.022	0.035	0.056	0.110
Muscles	0.011	0.013	0.021	0.033	0.061
Œsophage	0.011	0.014	0.021	0.033	0.062
Ovaires	0.013	0.016	0.026	0.040	0.072
Pancréas	0.017	0.022	0.034	0.052	0.093
Moelle rouge	0.013	0.016	0.024	0.036	0.066
Peau	0.008	0.0098	0.016	0.025	0.049
Rate	0.036	0.050	0.077	0.120	0.220
Testicules	0.0098	0.013	0.020	0.031	0.057
Thymus	0.011	0.014	0.021	0.033	0.062
Thyroïde	0.011	0.014	0.022	0.037	0.070
Utérus	0.015	0.018	0.029	0.044	0.076
Autres tissus	0.011	0.014	0.021	0.034	0.062
Dose efficace (mSv/MBq)	0.020	0.024	0.037	0.057	0.100

L'Office fédéral de la santé publique recommande une dose de 3 MBq/kg de poids corporel (mise à jour: octobre 2015). Pour la fluorométhylocholine [18F], la dose efficace d'une administration de 210 MBq chez un adulte pesant 70 kg est donc d'environ 4,2 mSv. Pour cette activité, les doses de rayonnements délivrées aux organes critiques sont les suivantes: reins: 20,4 mGy, foie: 12,8 mGy et vessie: 12,4 mGy.

6. Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

7. Mises en garde et précautions

7.1. Limitations de l'administration

Un blocage androgénique efficace, c'est-à-dire réduisant le taux de PSA de manière thérapeutique, semble réduire la probabilité d'un vrai positif à la TEP.

L'injection de SWAN-Cholin doit être strictement réalisée par voie intraveineuse, afin d'éviter une exposition aux rayonnements suite à une extravasation locale, ainsi que des artefacts d'imagerie.

Radioprotection

Chez chaque patient, l'exposition aux rayonnements doit être justifiée par le bénéfice diagnostique attendu. L'activité administrée doit, dans tous les cas, être maintenue au niveau le plus bas possible et ne doit pas être supérieure à ce qui est nécessaire pour obtenir les informations diagnostiques. gnostischen Information erforderlich ist.

7.2. Patients suivant un régime à faible teneur en sodium

La solution contient environ 3,54 mg/ml de sodium. Selon le moment de l'injection, la teneur en sodium administrée au patient peut dans

certain cas dépasser 1 mmol (23 mg). Il convient d'en tenir compte chez les patients suivant un régime à faible teneur en sodium.

7.3. Troubles de la fonction rénale et hépatique

Le rapport bénéfice-risque doit être évalué soigneusement, une augmentation de l'exposition aux rayonnements étant possible chez ces patients. SWAN-Cholin est éliminé principalement par les reins et la vessie. Les patients présentant des troubles de la fonction rénale sont potentiellement plus exposés aux rayonnements. Voir rubrique «Exposition aux rayonnements».

7.4. Enfants et adolescents

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

7.5. Après l'examen

Il est recommandé au patient d'éviter tout contact étroit avec les enfants en bas âge et les femmes enceintes pendant les 12 heures suivant l'injection.

Le patient doit être encouragé à boire suffisamment après l'examen afin d'accélérer la vidange de la vessie.

8. Interactions

Aucune étude des interactions n'a été menée.

9. Grossesse, Allaitement

9.1. Femmes en âge de procréer

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

9.2. Grossesse

Le traitement d'une femme enceinte par des radionucléides peut entraîner une exposition du fœtus aux rayonnements, c'est pourquoi les examens doivent uniquement être réalisés après avoir évalué soigneusement l'indication, y compris la dose de rayonnements utilisée, en raison du risque associé de rayonnements ionisants pour l'enfant à naître. Aucune étude n'a été menée chez les femmes enceintes. Aucune étude expérimentale animale n'a été menée pour évaluer la toxicité sur la reproduction de la fluorométhylocholine [18F]

9.3. Allaitement

Avant l'administration d'un produit radiopharmaceutique pendant l'allaitement, il convient d'envisager de reporter le traitement par des radionucléides jusqu'à la fin de l'allaitement, sachant que la radioactivité passe dans le lait maternel. Si un traitement s'avère nécessaire, l'allaitement doit être interrompu pendant 12 heures et le lait tiré doit être éliminé. Tout contact étroit avec des enfants en bas âge doit être limité pendant les 12 heures suivant l'injection.

9.4. Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été menée.

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

Aucune étude correspondante n'a été effectuée. SWAN-Cholin n'a aucune influence sur l'aptitude à la conduite ou l'utilisation de machines.

11. Effets indésirables

Aucun effet pharmacologique n'est attendu aux concentrations de fluorocholine [18F] recommandées pour l'usage diagnostique. Aucun effet secondaire n'a été observé jusqu'à présent après l'administration de fluorocholine [18F]. L'exposition aux rayonnements ionisants peut induire un cancer ou des modifications du matériel génétique. Le plus grand risque de l'administration de SWAN-Cholin résulte donc de l'exposition du patient aux rayonnements. À l'activité maximale recommandée de 210 MBq, l'exposition aux rayonnements reste inférieure à 5 mSv, rendant la survenue de tels effets secondaires improbable. Aucune réaction allergique ni aucun phénomène anaphylactique n'est attendu, mais ils ne peuvent pas être totalement exclus. L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

12. Surdosage

La radioactivité de SWAN-Cholin doit être mesurée avec un activimètre avant l'administration afin de déterminer la dose. Le principe actif est administré en très petites quantités à des fins diagnostiques, ce qui ne devrait pas entraîner de surdosage au sens pharmacologique du terme. En cas d'administration d'une dose trop élevée de SWAN-Cholin, le patient doit être encouragé à boire immédiatement beaucoup d'eau et à vider sa vessie aussi souvent que possible afin d'augmenter l'excrétion des radionucléides. L'administration de furosémide peut accélérer l'élimination de la fraction excrétée par les reins.

13. Propriétés/Effets

Code ATC: V09IX07

Aucun effet pharmacodynamique n'est attendu aux concentrations de fluorocholine [18F] recommandées pour l'usage diagnostique.

13.1. Propriétés physiques

Le fluor [18F] a une demi-vie physique de 110 minutes. 98,93% de l'activité sont désintégrés 12 heures après l'injection et 99,99% 24 heures après l'injection. Le fluor [18F] se désintègre en oxygène stable par émission de positons d'une énergie de 634 keV, suivie d'une émission de photons d'annihilation d'une énergie de 511 keV.

13.2. Mécanisme d'action/Pharmacodynamique

La choline naturelle est un composant des phospholipides, constituants essentiels de la membrane cellulaire. Les cellules en prolifération du cancer de la prostate présentent un taux de synthèse accrue de la membrane. La choline est ainsi un excellent biomarqueur pour détecter

les cellules cancéreuses à croissance rapide. La fluorocholine [18F] radiomarquée est transportée de manière similaire à la choline à travers la membrane cellulaire et est soumise par la suite au même métabolisme. L'enzyme choline-kinase transforme la fluorocholine [18F] en fluorocholine-phosphate [18F], qui est incapable de diffuser hors de la cellule. La fixation de radioactivité dans le tissu tumoral peut fournir un contraste clair au tissu sain environnant à la TEP-TDM.

13.3. Efficacité clinique

Cancer de la prostate
Des méta-analyses de l'efficacité clinique de la fluorocholine [18F] publiées dans la littérature spécialisée montrent surtout l'importance de la TEP-TDM en cas de cancer de la prostate en restadification chez les patients en échec biochimique après un traitement local. Une méta-analyse de 12 études avec 1055 patients montre une évidence diagnostique élevée avec une sensibilité de 85%, une spécificité de 88% et un DOR (Diagnostic Odds Ratio) de 41,4. Chez des patients atteints du cancer de la prostate confirmé, mais non traité, une méta-analyse de 11 études avec 5117 lésions étudiées a révélé une sensibilité de 66%, une spécificité de 92% et un DOR de 22,7. En raison de la plus faible sensibilité, l'évidence diagnostique n'est pas considérée comme élevée dans ce cas. L'utilisation de cette méthode d'imagerie semble être pertinente en cas de sélection rigoureuse des patients éligibles, cependant limité aux patients à haut risque, en particulier avec un score de Gleason élevé (8-10) et des taux de PSA élevés (>20 ng/ml).

CHC

Dans une revue systématique et une méta-analyse, la TEP à la choline ou la TEP-TDM ont montré un taux de détection (TD) groupé des lésions intra-hépatiques et extra-hépatiques du CHC de 83% (analyse basée sur les patients) et de 79% (analyse basée sur les lésions). Selon ladite revue, l'utilisation de la TEP-TDM à la choline a révélé, dans la plupart des cas, un taux de détection supérieur des lésions extra-hépatiques par rapport aux méthodes d'imagerie conventionnelles. Une autre revue systématique a mis en évidence un taux de détection de 44% pour le fluorodésoxyglucose [18F] et de 90% pour la choline [18F] dans les tumeurs bien différenciées du CHC. Dans les tumeurs mal différenciées du CHC, 73% étaient positives à la TEP au fluorodésoxyglucose [18F] et 61% à la TEP à la fluorocholine [18F]. Hyperparathyroïdie (HPT)
Une méta-analyse évaluant les performances diagnostiques de la TEP à la choline dans l'hyperparathyroïdie a inclus 14 études avec 517 patients. Il en ressort un taux de sensibilité groupé de 95% (analyse basée sur les patients) et de 92% (analyse basée sur les lésions). La valeur prédictive positive groupée s'élevait à 97% (analyse basée sur les patients) et à 92% (analyse basée sur les lésions). Le taux de détection groupé analysé par patient était de 91%. La performance diagnostique était similaire chez les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire et d'autres types d'hyperparathyroïdie.

13.4. Enfants et adolescents

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

14. Pharmacocinétique

14.1. Absorption

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

14.2. Fixation aux organes

La fixation maximale a lieu dans les reins, ensuite dans le foie et la rate. La fixation dans les reins et la vessie est principalement due à l'excrétion de la radioactivité dans les urines. La fixation dans le foie et les poumons atteint un plateau après 10 minutes. La fixation dans le foie est rapide pendant les premières 10 minutes après l'injection par voie intraveineuse et fortement ralentie par la suite. Une faible fixation de radioactivité a lieu dans les glandes salivaires, le pancréas, le cortex cérébral, les poumons, les glandes lacrymales et la muqueuse nasale.

14.3. Métabolisme

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

14.4. Élimination

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

14.5. Demi-vie

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

Cinétique pour certains groupes de patients

14.6. Patients âgés

Aucune étude de pharmacocinétique séparée n'a été menée chez les patients âgés.

14.7. Enfants et adolescents

Aucune étude de pharmacocinétique séparée n'a été menée chez les enfants et les adolescents.

14.8. Patients présentant des troubles de la fonction rénale et hépatique

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été menée chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale et hépatique.

15. Données précliniques

15.1. Toxicité

Les études sur les souris ne montrent aucun effet toxicologique de la fluorocholine [18F]. Les études de toxicité aiguë sur les souris montrent qu'une seule injection par voie intraveineuse de 1 mg/kg ne provoque ni mortalité ni d'autres signes de toxicité clinique. La dose normale du produit radiopharmaceutique chez l'homme est plus de 100'000 fois inférieure.

L'administration de doses multiples du principe actif n'a pas été étudiée, le médicament n'étant pas destiné à être administré de façon régulière. Aucune étude sur la génotoxicité, la carcinogénicité et la toxicité pour la reproduction n'a été menée.

15.2. Fixation aux organes

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

15.3. Métabolisme

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

15.4. Effet pharmacologique

Aux concentrations et activités utilisées dans les examens de diagnostic, aucune activité pharmacologique n'a été observée dans les études sur les souris.

Ni les paramètres hématologiques (numération leucocytaire, érythrocytaire et plaquettaire, hémoglobine, hématocrite) ni ceux biochimiques (glucose, cholestérol, triglycérides, créatinine, urée, potassium, alanine aminotransférase) n'ont montré des changements statistiquement significatifs.

16. Autres remarques

16.1. Incompatibilités

Comme aucune étude de tolérance n'a été réalisée, ce médicament ne doit pas être dilué avec d'autres médicaments, mise à part avec une solution saline isotonique 0,9%.

Chez les personnes qui suivent un régime à faible teneur en sodium/chlorure de sodium, il faut tenir compte que la teneur en sodium administré peut atteindre jusqu'à 36 mg.

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

16.2. Influence sur les méthodes de diagnostic

Voir rubrique «Mises en garde et précautions» et paragraphe «Limitations de l'administration».

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de l'heure du jour de fabrication figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

16.3. Remarques particulières concernant le stockage

Jusqu'à 10 heures à compter de la fin de la fabrication (fin de la synthèse). Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de l'heure du jour de fabrication figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

16.4. Remarques particulières concernant le stockage et la manipulation

Conserver hors de portée des enfants. Conserver dans le respect de l'Ordonnance sur la radioprotection.

16.5. Remarques concernant la manipulation si l'intégrité des flacons n'est pas garantie

Préparation

Avant l'utilisation, le conditionnement doit être vérifié et l'activité mesurée avec un activimètre (calibrateur de dose). Le contenu doit être prélevé dans des conditions aseptiques. Les flacons ne doivent pas être ouverts avant la désinfection du bouchon. La solution doit être prélevée à travers le bouchon à l'aide d'une seringue à usage unique munie d'une protection appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique, ou d'un système d'administration automatique validé. Le médicament ne doit être utilisé si l'intégrité des flacons n'est pas garantie.

Contrôle qualité

Un contrôle visuel de la solution doit être effectué avant l'injection. Seules les solutions limpides et dépourvues de particules visibles peuvent être utilisées. La manipulation de matières radioactives est soumise à l'autorisation de l'Office fédéral de la santé publique. L'utilisation de matières radioactives chez l'humain est réglementée par l'Ordonnance sur la radioprotection (ORaP, SR 814.501). Les mesures de protection de l'ordonnance précitée doivent être observées lors de la manipulation de matières et de déchets radioactifs afin d'éviter toute exposition aux radiations inutile pour les patients et le personnel. Les solutions radioactives non utilisées et les objets contaminés doivent être conservés dans des lieux de stockage pour décroissance prévus à cet effet et dans le respect de l'Ordonnance sur la radioprotection jusqu'à la décroissance de l'activité au niveau de libération du radionucléide.

Dispositions légales

Les produits radiopharmaceutiques ne peuvent être manipulés et administrés que par des personnes dûment qualifiées au sein de locaux de médecine nucléaire contrôlés et destinés à cette fin. La manipulation de matières radioactives est soumise à l'autorisation de l'Office fédéral de la santé publique. L'utilisation de matières radioactives chez l'humain est réglementée par l'Ordonnance sur la radioprotection (ORaP, SR 814.501). Les mesures de protection de l'ordonnance précitée doivent être observées lors de la manipulation de matières et de déchets radioactifs afin d'éviter toute exposition aux radiations inutile pour les patients et le personnel. Les solutions radioactives non utilisées et les objets contaminés doivent être conservés dans des lieux de stockage pour décroissance prévus à cet effet et dans le respect de

l'Ordonnance sur la radioprotection jusqu'à la décroissance de l'activité au niveau de libération du radionucléide.

17. Numéro d'autorisation

66087 (Swissmedic)

18. Présentation

Flacon multidose de 15 ml en verre, fermé par un bouchon et une capsule en aluminium. En fonction des besoins de l'utilisateur, chaque flacon multidose contient 1,0 à 10,0 ml d'une solution correspondant à une activité de 222 à 2222 MBq au moment de la calibration. Catégorie de remise: A

19. Titulaire de l'autorisation

SWAN Isotopen AG

SWAN-Haus

20. Mise à jour de l'information

Mai 2023