

Name des Präparates

AAACHolin 222 MBq/ml Injektionslösung

Zusammensetzung

Wirkstoff

Fluormethyl-(¹⁸F)-Dimethyl-2-Hydroxyethyl-Ammonium (oder Fluormethylcholin (¹⁸F)-Chlorid), 222 MBq/ml zum Zeitpunkt der Kalibrierung.

Hilfsstoff mit bekannter Wirkung

- Natriumchlorid 9 mg/ml.
- Wasser für Injektionszwecke.

Jeder ml Fluormethylcholin (¹⁸F)-Chlorid enthält 9 mg Natriumchlorid.

Spezifikationen

AAACHolin ist eine klare und farblose Injektionslösung.

Die Spezifikation zum Zeitpunkt der Kalibrierung bezüglich der radiochemischen Reinheit der Lösung ist Folgende:

Radiochemische Reinheit: Fluormethylcholin (¹⁸F)-Chlorid ≥ 95 %.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

1 ml Lösung enthält 222 MBq Fluormethyl-(¹⁸F)-Dimethyl-2-Hydroxyethyl-Ammonium (oder Fluormethylcholin (¹⁸F)-Chlorid) zum Zeitpunkt der Kalibrierung.

Die Aktivität pro Durchstechflasche variiert zwischen 111 MBq und 2220 MBq zum Zeitpunkt der Kalibrierung.

Fluor (¹⁸F) zerfällt zu stabilem Sauerstoff (¹⁸O) mit einer Halbwertszeit von 110 Minuten, unter Abgabe einer Positronenstrahlung mit einer maximalen Energie von 634 keV, gefolgt von einer Photonenvernichtungsstrahlung von 511 keV.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Fluormethylcholin (¹⁸F)-Chlorid ist ein radiomarkiertes Analogon zu Cholin, Vorläufer und essentielles Substrat des Metabolismus von Phosphatidylcholin, Strukturkomponente der Zellmembran.

AAACHolin ist beim Prostatakarzinom indiziert

1. Ergänzung zur Erstuntersuchung bei Patienten mit nachgewiesenem Prostatakarzinom höheren Grades insbesondere zur Suche betroffener Lymphknoten.
2. Untersuchung im Fall eines biochemischen Rückfalls.
3. Beurteilung der Reaktion und Betreuung von Patienten mit lokal-regionaler Erkrankung und/oder Metastasen.

Dosierung/Anwendung

Arzneimittel nur zum Klinikgebrauch.

Dosierung

Erwachsene

Die üblicherweise empfohlene Aktivität für einen Erwachsenen von 70 kg beträgt 210 MBq (3 MBq/kg abhängig vom Körpergewicht des Patienten, der Art der verwendeten Kamera und dem Messmodus), verabreicht durch direkte intravenöse Injektion. Die Mehrheit der Studien mit Fluormethylcholin (¹⁸F)-Chlorid wurden mit einer Dosierung von 2-4 MBq/kg Körpergewicht durchgeführt.

Nieren- und Leberinsuffizienz

Bei diesen Patienten muss die zu verabreichende Aktivität mit besonderer Vorsicht berücksichtigt werden, weil eine Erhöhung der Strahlenexposition möglich ist.

Bei diesen Risikopopulationen wurde keine vertiefte Dosisanpassungsstudie mit diesem Produkt durchgeführt. Das pharmakokinetische Profil von Fluormethylcholin (¹⁸F)-Chlorid wurde bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz nicht bestimmt.

Pädiatrische Population

Es existieren keine klinischen Daten zur Sicherheit und diagnostischen Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Patienten unter 18 Jahren. Die Verwendung in der pädiatrischen Onkologie wird deshalb nicht empfohlen.

Anwendung

Gebrauchsfertige Mehrfachdosis-Durchstechflaschen zur intravenösen Injektion.

Die Aktivität von Fluormethylcholin (¹⁸F)-Chlorid muss unmittelbar vor der Injektion mit einem Aktivitätsmessgerät gemessen werden.

Damit eine Bestrahlung durch lokale Extravasation sowie Bildartefakte vermieden werden können, muss die Injektion zwingend intravenös erfolgen.

Für Anleitungen bezüglich der Möglichkeit, das Arzneimittel vor der Anwendung zu verdünnen: Siehe die Rubrik „Sonstige Hinweise“.

Vorbereitung der Patienten: Siehe Rubrik „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“.

Bilderfassung

Beim Prostatakarzinom wird im Allgemeinen die Durchführung einer dynamischen Erfassung der PET auf Ebene des kleinen Beckens unter Einschluss der Prostataloge während 8 Minuten durchzuführen, mit Beginn 1 Min. nach Injektion; oder, wenn das nicht möglich ist, eine statische Erfassung von 2 Min. mit Beginn 1 Min. nach Injektion durchzuführen, um die Aktivität des Urins zu umgehen und die Detektionssensibilität der intraprostatalen Räume oder der Resektionsloge der Prostata zu erhöhen.

Diese dynamische Erfassung wird durch eine verzögerte Ganzkörper-/Rumpferfassung von 20-60 Min. nach Injektion vervollständigt.

Strahlenexposition

Die nachfolgend aufgeführten Daten stammen aus der Publikation Nr. 53 der ICRP (4. Addendum).

| Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivitätseinheit (mGy/MBq) | | | | | |
|--|-------------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------|
| Organ | Erwachsene | 15 Jahre | 10 Jahre | 5 Jahre | 1 Jahr |
| Nebennieren | 0.02 | 0.024 | 0.038 | 0.059 | 0.1 |
| Blase | 0.059 | 0.075 | 0.11 | 0.16 | 0.22 |
| Knochenoberflächen | 0.012 | 0.015 | 0.023 | 0.037 | 0.07 |
| Gehirn | 0.0087 | 0.011 | 0.018 | 0.03 | 0.056 |
| Brust | 0.009 | 0.011 | 0.018 | 0.028 | 0.054 |
| Gallenblase | 0.021 | 0.025 | 0.035 | 0.054 | 0.1 |
| Tractus gastro-intestinalis | | | | | |
| Magen | 0.013 | 0.016 | 0.025 | 0.04 | 0.076 |
| Dünndarm | 0.013 | 0.017 | 0.027 | 0.042 | 0.077 |
| Kolon | 0.013 | 0.016 | 0.026 | 0.04 | 0.072 |
| (Oberer Teil des Dickdarms) | 0.014 | 0.017 | 0.027 | 0.043 | 0.078) |
| (Unterer Teil des Dickdarms) | 0.012 | 0.015 | 0.024 | 0.037 | 0.064) |
| Herz | 0.02 | 0.026 | 0.041 | 0.063 | 0.11 |
| Nieren | 0.097 | 0.12 | 0.16 | 0.24 | 0.43 |

| Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivitätseinheit (mGy/MBq) | | | | | |
|--|-------------|--------------|--------------|--------------|------------|
| Leber | 0.061 | 0.08 | 0.12 | 0.18 | 0.33 |
| Lungen | 0.017 | 0.022 | 0.035 | 0.056 | 0.11 |
| Muskeln | 0.011 | 0.013 | 0.021 | 0.033 | 0.061 |
| Oesophagus | 0.011 | 0.014 | 0.021 | 0.033 | 0.062 |
| Eierstöcke | 0.013 | 0.016 | 0.026 | 0.04 | 0.072 |
| Pankreas | 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 | 0.05 | 0.077 | 0.12 | 0.22 |
| Hoden | 0.0098 | 0.013 | 0.02 | 0.031 | 0.057 |
| Thymus | 0.011 | 0.014 | 0.021 | 0.033 | 0.062 |
| Schilddrüse | 0.011 | 0.014 | 0.022 | 0.037 | 0.07 |
| Uterus | 0.015 | 0.018 | 0.029 | 0.044 | 0.076 |
| Andere Organe | 0.011 | 0.014 | 0.021 | 0.034 | 0.062 |
| Effektive Dosis (mSv/MBq) | 0.02 | 0.024 | 0.037 | 0.057 | 0.1 |

Die aus der Verabreichung einer maximal empfohlenen Aktivität von 210 MBq von Fluormethylcholin (¹⁸F)-Chlorid (3 MBq/kg für einen Erwachsenen von 70 kg) resultierende effektive Dosis beträgt ungefähr 4.2 mSv.

Für eine verabreichte mittlere Aktivität von 210 MBq betragen die typischerweise den kritischen Organen (Nieren, Leber, Blase und Milz) abgegebenen Strahlendosen: 20.37 mGy, 12.81 mGy, 12.39 mGy und 7.56 mGy.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder gegen einen der in der Rubrik „Zusammensetzung“ aufgeführten Hilfsstoffe.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Um eine Bestrahlung auf Grund einer Paravasation zu vermeiden, muss die Injektion zwingend intravenös erfolgen.

Individuelle Nutzen-Risiko-Analyse

Die Belastung mit ionisierenden Strahlen muss für jeden Patienten mit dem wahrscheinlichen Nutzen gerechtfertigt werden. In allen Fällen muss die verabreichte Aktivität so klein als vernünftigerweise möglich sein, um die benötigten diagnostischen Informationen zu erhalten.

Nieren- und Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit einer reduzierten Nierenfunktion muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis in besonderem Masse berücksichtigt werden, weil eine Erhöhung der Strahlenbelastung möglich ist.

Pädiatrische Population

Bis heute keine anerkannte Indikation.

Vorbereitung des Patienten

AAACHolin muss einem gut hydrierten Patienten verabreicht werden, dessen letzten Nahrungseinnahme mindestens 4 Stunden zurückliegt. Die Flüssigkeitsaufnahme darf nicht begrenzt werden.

Um Bilder guter Qualität zu erzielen und die Strahlenbelastung der Blase zu reduzieren, muss dem Patienten auch empfohlen werden, möglichst viel zu trinken und die Blase nach der Untersuchung so oft wie möglich zu leeren. Gegebenenfalls, falls der Zustand des Patienten dies zulässt, kann die Gabe von 20 mg Furosemid per os oder iv die Ausscheidung von Fluorcholin (¹⁸F)-Chlorid durch den Urin beschleunigen und so das Signal-Rauschverhältnis erhöhen und die Bestrahlung der Blasenschleimhaut vermindern. Um eine Überfixierung des Markers auf Muskelebene zu vermeiden, wird empfohlen, in den 24 Stunden vor der Untersuchung, zwischen der Injektion, während der Anpassung und während der Untersuchung auf jede grössere körperliche Aktivität zu verzichten.

Spezifische Warnhinweise

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist im Wesentlichen Natrium-frei.

Je nach Zeitpunkt, an dem Sie die Injektion durchführen, kann der dem Patienten verabreichte Natriumgehalt manchmal über 1 mmol (23 mg) liegen. Dies sollte bei der Ernährung mit reduziertem Natriumgehalt berücksichtigt werden.

In Bezug auf Umweltrisiken zu treffende Vorsichtsmassnahmen, siehe Rubrik „besondere Hinweise“.

Interaktionen

Antiandrogene Behandlung

Bei Patienten, die anti-androgen behandelt werden, muss die Relevanz, eine PET mit AAACHolin durchzuführen, wegen der Erhöhung der Serumkonzentration des PSA besonders dokumentiert werden. Jede kürzliche Änderung der Behandlung muss zu einer Überprüfung der Indikation führen, unter Berücksichtigung der erwarteten Auswirkung auf das Patientenmanagement.

Colchicin und andere anti-mitotische Chemotherapien

Colchicin und die Anti-Mitotika können die Biodistribution von AAACHolin verändern. Optimal sind ein Abstand von mindestens 48 Stunden nach der letzten Colchicin-Verabreichung und 4 bis 6 Wochen nach der letzten Chemotherapie, insbesondere um falsch negative Resultate zu vermeiden. Die klinische Indikation einer PET mit Fluormethylcholin (^{18}F), die diesen Abstand unterschreitet muss sorgfältig dokumentiert werden.

Die Hämatopoese stimulierende Faktoren (colony stimulating factors, CSF)

Die Verabreichung von die Hämatopoese stimulierenden Faktoren (CSF) erhöht während mehreren Tagen die Fixierung von Fluormethylcholin (^{18}F) auf Ebene des Knochenmarks und der Milz. Dies muss bei der Interpretation der PET-Aufnahmen berücksichtigt werden. Ein Abstand von mindestens 5 Tagen zwischen den Behandlungen mit CSF und der PET können diese Interferenz reduzieren.

Schwangerschaft, Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Nicht zutreffend.

Schwangerschaft

Nicht zutreffend.

Stillzeit

Nicht zutreffend.

Fertilität

Nicht zutreffend.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Die Wirkung von Fluormethylcholin (^{18}F)-Chlorid auf die Fähigkeit, Fahrzeuge zu steuern und Maschinen zu bedienen, wurde nicht untersucht.

Unerwünschte Wirkungen

Die Exposition mit ionisierenden Strahlen kann Krebs oder Schäden am Erbgut hervorrufen. Bei einer effektiven Dosis von 4.2 mSv bei Verabreichung der maximal empfohlenen Aktivität von 210 MBq (3 MBq/kg für einen Erwachsenen von 70 kg) ist es unwahrscheinlich, dass diese unerwünschten Wirkungen auftreten.

Überdosierung

Bei einer Überdosierung der mit Fluormethylcholin (^{18}F)-Chlorid abgegebenen Strahlung muss die absorbierte Dosis im Rahmen des Möglichen reduziert werden, indem die Elimination des Radionuklids durch den Organismus durch eine forcierte Diurese und häufiges Wasserlösen erhöht wird. Es kann sinnvoll sein, die angewendete wirksame Dosis abzuschätzen.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: V09IX07

Physikalische Eigenschaften

Fluor-18 hat eine Halbwertszeit von 109.8 Min. und gibt eine Positronenstrahlung mit einer maximalen Energie von 633 keV ab, gefolgt von einer Photonenvernichtungsstrahlung von 511 keV.

Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiodiagnostika, andere Radiodiagnostika zur Entdeckung von Tumoren.

In den für die diagnostischen Untersuchungen empfohlenen chemischen Konzentrationen scheint das Fluormethylcholin (^{18}F)-Chlorid keine pharmakodynamische Aktivität aufzuweisen. Seine Nützlichkeit in der diagnostischen Bildgebung besteht in seinen Biodistributionseigenschaften und der Biotransformation durch die Zielzellen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Fluormethylcholin (^{18}F)-Chlorid ist in der Diagnostik des Prostatakarzinoms allgemein üblich. Es wurde keine Zulassungsstudie mit der Zubereitung AAACHolin durchgeführt.

Pharmakokinetik

Verteilung und Metabolismus

Fluormethylcholin (^{18}F)-Chlorid ist ein Analogon zu Cholin (Vorläufer der Phospholipid-Biosynthese), in welchem ein Wasserstoffatom durch Fluor ^{18}F ersetzt wurde. Cholin wird nach dem Durchtritt durch die Zellwand dank einem Transporteur durch die Cholin kinase (CK) phosphoryliert. In der nächsten Etappe wird Phosphorylcholin in Cytidindiphosphat-Cholin [(CDP)-Cholin] umgewandelt und anschliessend in Phosphatidylcholin, einem Bestandteil der Zellmembran eingebaut.

Es wurde gezeigt, dass der Metabolismus des Analogons Fluormethylcholin (^{18}F)-Chlorid demjenigen von Cholin entspricht; während der Phase, in der die PET-Bilder erfasst werden, ist der primäre radiomarkierte Metabolit phosphoryliertes Fluormethylcholin (^{18}F)-Chlorid. Die Konzentration von Fluormethylcholin (^{18}F)-Chlorid in der Leber steigt in den ersten 10 Minuten rasch an, um anschliessend langsamer weiter anzusteigen. Die Konzentration von Fluormethylcholin (^{18}F)-Chlorid in den Lungen bleibt immer relativ tief. Die höchste Aktivität ist in den Nieren, der Leber und der Milz zu beobachten.

Die arterielle Clearance entspricht einem Modell mit 2 schnellen exponentiellen Komponenten und einer Konstante. Die 2 schnellen Phasen, die 3 Min. nach der Verabreichung beinahe abgeschlossen sind, stellen über 93 % der radioaktiven Konzentrationsspitze dar. Damit wird das Radiopharmazeutikum in grossen Teilen in den ersten 5 Minuten nach der Verabreichung aus dem intravaskulären Kompartiment entfernt.

Elimination

Es wurde gezeigt, dass weniger als 9 % der injizierten Aktivität in den ersten 3.5 Stunden nach der Injektion im Urin ausgeschieden werden.

Präklinische Daten

Die ausschliesslich intravenöse Anwendung von unverdünntem Fluormethylcholin (^{18}F)-Chlorid in einer Dosis von 5 ml/kg zeigte bei der Ratte keinerlei Zeichen von Toxizität. Es ist keine Studie zur potentiellen Mutagenität von Fluormethylcholin (^{18}F)-Chlorid verfügbar.

Es wurde keine Studie zur Fortpflanzungsfunktion beim Tier durchgeführt.

Es wurden keine Langzeitstudien zu Mutagenität oder Karzinogenität durchgeführt.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Es wurden keine Studien zur Verträglichkeit mit anderen Medikamenten durchgeführt. Es wird nicht empfohlen, AAACHolin mit anderen Pharmaprodukten zu mischen.

Haltbarkeit

Dieses Arzneimittel muss während mindestens 10 Stunden ab Beginn der Produktion, entsprechend 6 Stunden nach der Kalibrierung und 8 Stunden nach der ersten Verwendung gelagert werden, ohne die Verfallszeit zu überschreiten.

Nicht über den auf der Packung mit dem Vermerk „Expiration/Ablauf“ aufgedruckten Zeitpunkt verwenden. Die Zubereitung enthält keine Konservierungsstoffe und muss unverzüglich innerhalb der auf der Packung aufgedruckten Fristen verwendet werden. Verfallsdatum und -zeit sind auf der Originalverpackung und auf jeder Durchstechflasche angegeben.

Lagerungshinweise

Dieses Arzneimittel muss in seiner Originalverpackung bei einer Temperatur von höchstens 25 °C gelagert werden.

Nicht kühlen oder einfrieren.

Zur Dauer der Lagerung des Medikaments, siehe die Rubrik „Haltbarkeit“.

Die Lagerung von radiopharmazeutischen Produkten muss gemäss den nationalen Vorschriften bezüglich radioaktiver Produkte erfolgen.

Hinweise für die Handhabung

Handhabung:

Radiopharmazeutischen Produkte dürfen nur durch autorisierte Personen und in zugelassenen Diensten in Empfang genommen, verwendet und verabreicht werden. Ihr Empfang, ihre Lagerung, ihre Verwendung, ihr Transfer und ihre Entsorgung unterstehen nationalen Vorschriften zu radioaktiven Produkten und den geeigneten Zulassungen der zuständigen Behörden.

Die geeigneten Vorsichtsmassnahmen bezüglich Asepsis und Strahlenschutz müssen eingehalten werden.

Die Durchstechflasche muss in ihrer Schutzhülle/-verpackung aus Blei aufbewahrt werden. Die Verpackung muss vor Gebrauch überprüft werden. Die Aktivität muss mit Hilfe eines Aktivitätsmessgeräts vor und nach der Verabreichung gemessen werden.

Verwendung:

Verfallsdatum und -zeit sind auf Sekundärverpackung angegeben.

Vor der Injektion muss eine visuelle Kontrolle der Lösung durchgeführt werden und es dürfen nur durchsichtige Lösungen frei von sichtbaren Teilchen verwendet werden.

Die Verabreichungsprozesse müssen so ausgeführt werden, dass die Kontamination des Arzneimittels und die Bestrahlung der Bediener möglichst klein bleibt. Ein adäquater Schutz ist obligatorisch.

Das Arzneimittel kann mit einer injizierbaren Natriumchlorid Injektionslösung von 9mg/ml verdünnt werden.

Die Entnahme des geeigneten Volumens der Lösung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Durchstechflasche darf nicht vor Desinfektion des Verschlusses geöffnet werden; Die Lösung muss mittels einer sterilen Spritze zum Einmalgebrauch mit geeignetem Schutz und einer sterilen Nadel zum Einmalgebrauch oder mit Hilfe eines zugelassenen automatischen Anwendungssystems durch das Septum hindurch entnommen werden.

Die Vorbereitung der individuellen Dosen pro Patient mit einem automatischen Dispensationssystem müssen mit einem qualifizierten und zugelassenen System erfolgen. Wenn die Integrität der Durchstechflaschen zu irgend einem Zeitpunkt verletzt werden sollte, darf es nicht mehr verwendet werden.

Die Verabreichung von radiopharmazeutischen Produkten bringt durch die äussere Strahlung oder durch die Kontaminierung durch Urin, Erbrochenes, oder Sputum Risiken für die Umgebung des Patienten mit sich. Deshalb müssen Schutzmassnahmen gegen die Bestrahlung gemäss den nationalen Vorschriften ergriffen werden.

Entsorgung:

Dieses Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe, alle Überresten der Lösung müssen entsorgt werden. Die Entsorgung der radioaktiven Abfälle muss gemäss den Schweizerischen Vorschriften (Strahlenschutzverordnung, StSV SR 814.501) erfolgen.

Zulassungsnummer

65794

Packungen

Multidosen-Durchstechflaschen mit 15 ml aus farblosem Glas, Typ 1 des europäischen Arzneibuchs, verschlossen mit einem Kautschukverschluss und mit einer Aluminiumkapsel versiegelt

Verfügbare Aktivität: 222 MBq/ml zur Zeit der Kalibrierung, eine Durchstechflasche enthält 0.5 bis 10 ml Lösung.

111 – 2220 MBq.

Abgabekategorie A.

Zulassungsinhaberin

Advanced Accelerator Applications Switzerland SA

4 rue de la Tour-de-l'Île

1204 - Genf

Schweiz

Stand der Information

Juni 2016