

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Informace pro zdravotnické pracovníky

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

18F-FMISO 1-8 GBq injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka

Fluoromisonidazolium (¹⁸F) 1-8 GBq k datu a hodině kalibrace.

Fyzikální charakteristika

Radionuklid Fluor-18 má poločas rozpadu 110 minut. Přeměňuje se emisí pozitronu ($\beta_{\text{max}} = 633$ keV, 97%) a zachytem elektronu (3%) na stabilní kyslík-18. Pozitron zaniká anihilací za emise dvou fotonů gama s energií 511 keV (194 %), vzájemně opačně orientovaných.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok. Čirý, bezbarvý nebo žlutě zbarvený roztok, prostý částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

18F-FMISO se používá při diagnostických zobrazovacích metodách v onkologii, slouží k zobrazení hypoxických tkání solidních tumorů prostřednictvím pozitronové emisní tomografie (PET). Hypoxie v nádorové tkáni zvyšuje jejich rezistenci k následné chemoterapii a radioterapii a zhoršuje prognózu onemocnění.

Mezi hlavní indikace v současné době patří:

Nádory mozku (gliomy)

Nádory v oblasti hlavy a krku (zejména dlaždicobuněčné karcinomy)

Nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC)

Karcinom ledviny

Karcinom prsu

Sarkom

18F-FMISO slouží jednak k průkazu ischemie v nádoru, což má význam zejména pro zůsob léčby, ale používá se také k odhadu prognózy onemocnění. Zejména u radioterapie slouží také k určení reakce nádorů na léčbu a může se použít také časně po započetí léčby k hodnocení jejího efektu.

Stupeň akumulace 18F-FMISO hodnocený pomocí SUV predikuje lokální recidivu nádoru. Při $SUV \geq 2$ je pravděpodobnost lokální recidivy vysoká. Rovněž charakter akumulace 18F-FMISO v nádorové tkáni má vztah k prognóze a reakci na léčbu. U nádorů, které 18F-FMISO v čase akumulují, je pravděpodobnost lokální recidivy vysoká, zatímco nádory, které 18F-FMISO rychle vyplavují, mají frekvenci lokální recidivy zanedbatelnou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučená aplikovaná aktivita 18F-FMISO pro dospělé je 300-550 MBq, průměrně 400 MBq pro 70 kg pacienta, dávku je třeba upravit v závislosti na tělesné hmotnosti, na typu použité zobrazovací techniky, klinické potřebě a stavu pacienta.

Pediatrická populace

Aplikovaná aktivita pro pediatrického pacienta se vždy musí snížit dle jeho hmotnosti. Následující tabulka obsahuje doporučené aktivity pro aplikaci pediatrickým pacientům s ohledem na jejich hmotnost a typ požadovaného zobrazení. Data vychází z Paediatric Dosage Card EANM (verze k 5.7.2016) a Guidelines for 18F-FDG PET and PET-CT imaging in paediatric oncology (2008).

Hmotnost [kg]	Aktivita (MBq)		Hmotnost [kg]	Aktivita (MBq)		Weight [kg]	Aktivita (MBq)	
	2D	3D		2D	3D		2D	3D
3	26	14	22	137	74	42	237	128
4	30	16	24	148	80	44	248	134
6	44	24	26	159	86	46	259	140
8	55	30	28	167	90	48	267	144
10	70	38	30	178	96	50	277	150
12	81	44	32	189	102	52-54	292	158
14	92	50	34	200	108	56-58	311	168
16	104	56	36	207	112	60-62	329	178
18	115	62	38	218	118	64-66	348	188
20	126	68	40	229	124	68	363	196

Způsob podání

18F-FMISO je aplikován přímou intravenózní injekcí.

Aplikace je jednorázová.

Maximální aplikovatelný objem je 5 ml.

PET zobrazení se provede za 2–3 hodiny po aplikaci.

Aktivita 18F-FMISO musí být změřena pomocí měřiče aktivity bezprostředně před aplikací.

Injekce musí být striktně intravenózní, aby se zabránilo ozáření v důsledku lokální extravazace a stejně tak artefaktům na snímku.

Příprava pacienta

Pacient nemusí být lačný. Pro získání snímků nejvyšší kvality a snížení radiační zátěže močového měchýře, by měl být v průběhu vyšetření pacient vyzván k pití dostatečného množství tekutin. Doporučuje se vypít 0,5 l tekutiny před aplikací 18F-FMISO a 1 l tekutiny mezi aplikací a snímkováním. Měření krevní hladiny cukru (glykémie) není nutné.

Aplikace je jednorázová.

PET zobrazení se provede za 2–3 hodiny po aplikaci. Těsně před snímkováním se pacient vymočí.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Relativní kontraindikací je těhotenství.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Radioaktivní léčiva mohou přijímat, používat a podávat jenom osoby, které k tomu byly oprávněné příslušnými úřady. Příjem, skladování, používání, výdej a likvidace odpadu těchto produktů podléhají příslušným zplnomocněním a předpisům příslušných úřadů.

Příprava radiofarmak musí být v souladu s příslušnými předpisy pro ochranu zdraví před ionizujícím zářením a musí splňovat požadavky správné výrobní praxe.

Přípravek může být výhradně na pracovišti nukleární medicíny v souladu s platnými předpisy. Pracoviště musí být držitelem platného povolení vydaného Státním úřadem pro jadernou bezpečnost pro danou činnost v rozsahu zahrnujícím používání příslušného radionuklidu. S přípravkem smí nakládat pouze kvalifikovaný personál. Musí být dodržovány zásady bezpečnosti práce se zdroji ionizujícího záření.

Zvláštní péči při přípravě a aplikaci léčiva je třeba věnovat vyšetřením dětí, dospívajících, žen ve fertilním věku a kojících matek (viz 4.6).

U pacientů se sníženou funkcí ledvin je nutné velmi pečlivě určit indikaci, protože u těchto pacientů může dojít ke zvýšené radiační zátěži.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou známy žádné informace o podání přípravku 18F-FMISO těhotným ženám.

Radiofarmaceutický přípravek by se neměl podávat těhotným ženám nebo osobám mladším 18 let, pokud přínos vyšetření nevyváží plně potenciální riziko. Každá žena, u níž došlo k vynechání menstruace, by měla být považována za těhotnou, není-li prokázán opak.

O aplikaci přípravku u žen s pozitivním těhotenským testem musí rozhodnout lékař na základě očekávaného přínosu vyšetření při maximálním snížení rizika pro plod. Je-li odhad dávky plodu nižší než 1 mSv, je podání radiofarmaka ve zdůvodněných případech akceptovatelné.

Kojení

Před aplikací přípravku kojícím matkám je nutné zvážit možnost odkladu zamýšleného vyšetření na dobu po ukončení kojení. Je-li vyšetření nezbytné, je nutné přerušit kojení na dobu 12 hodin po injekci a mléko produkované během tohoto období je nutné odsát a znehodnotit.

Z důvodů ochrany před ionizujícím zářením je doporučeno vyhýbat se kontaktu mezi matkou a dětmi během prvních 12 hodin po injekci.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

18F-FMISO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky nebyly popsány.

Vzhledem k malému množství podané léčivé látky hlavní riziko spočívá v radiační zátěži. Radiační zátěž pacienta musí být v souladu s očekávaným klinickým prospěchem z vyšetření. Aplikovaná aktivita musí být tedy volena tak, aby výsledná úroveň absorbované dávky byla tak nízká, jak je rozumně dosažitelné vzhledem k zamýšlenému diagnostickému výsledku.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky s poznámkou „SpLP“ či „LP schválen v SpLP“ prostřednictvím webového formuláře <https://sukl.gov.cz/nezadouciucinky>, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

Žádáme dále zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoliv podezření na nežádoucí účinek přímo na farmakovigilanční kontakty předkladatele RadioMedic s.r.o. nebo případně osobě odpovědné za monitoring SpLP.

email: pharmacovigilance@radiomedic.cz

kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci (QPPV):

MUDr. Tomáš Doležal, Ph.D.
mobil: +420 724 324 414

zástupce QPPV:

Ing. Helena Doležal
mobil: +420 724 166 747

osoba odpovědná za monitoring SpLP:

Ing. Veronika Kocurová, Ph.D.
mobil: +420 777 214 313

4.9 Předávkování

Na základě dávek používaných k diagnostickým účelům je předávkování ve farmakologickém smyslu nepravděpodobné.

Dojde-li k předávkování přípravkem, musí být radiační zátěž organismu redukována zvýšenou eliminací radionuklidu z těla ve všech případech, kdy je to možné. Při předávkování ¹⁸F-FMISO se doporučuje minimalizovat ozáření zvýšením diurézy a častým močením.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diagnostická radiofarmaka V09

Mechanismus účinku fluormisonidazolu (¹⁸F) je společný všem derivátům nitroimidazolů.

Fluormisonidazol (¹⁸F) prostupuje buněčnou membránou (včetně hematoencefalické bariéry) pasivně volnou difúzí do cytoplazmy, jeho koncentrace v cílové tkáni není ovlivněna stupněm perfuze. V buňkách je ihned redukován intracelulárními reduktázami a vzniká nitro-radikál, který se v hypoxických buňkách dále redukuje na silné alkylační činidlo (R-NH₂). Následně dochází ke kovalentní vazbě ¹⁸F-FMISO k buněčným makromolekulám (např. DNA, RNA, bílkoviny), a to rychlostí, která je nepřímo úměrná intracelulární koncentraci kyslíku. V dostatečně oksyločených buňkách je produkt rychle reoxidován a metabolity se v buňce neakumulují.

K akumulaci fluormisonidazolu (¹⁸F) dochází pouze u buněk s funkčními nitroreduktázovými systémy, jeho výskyt lze tedy detekovat pouze v živých hypoxických, nikoliv však nekrotických buňkách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Radiofarmakum ^{18}F -FMISO patří chemicky do skupiny derivátů nitroimidazolů a má podobnou farmakokinetiku i farmakodistribuci.

Distribuce

Fluormisonidazol (^{18}F) má molekulovou hmotnost okolo 190 Da. Rozdělovací koeficient v systému oktanol/voda pro fluormisonidazol (^{18}F) se pohybuje kolem hodnoty 0,41. Tomu odpovídá jeho lipofilita a také schopnost volné difúze a homogenní distribuce v celém těle již 1 hodinu po aplikaci nezávisle na krevním průtoku. Na krevní proteiny se váže méně než 5 % molekul fluormisonidazolu (^{18}F), což umožňuje účinný transport přípravku z krve do tkání. Distribuční kinetika nitroimidazolů obecně odpovídá lineárnímu dvoukompartimentovému otevřenému modelu.

Kvantifikaci výskytu fluormisonidazolu (^{18}F) poměrem tumor/plazma je optimální provést 2 - 3 hodiny po aplikaci, kdy jsou již hodnoty fluormisonidazolu (^{18}F) v normální tkáni vyrovnány s hodnotami v plazmě a hypoxické tkáně pokračují v selektivní retenci fluormisonidazolu (^{18}F).

Eliminace

Běžný způsob eliminace fluormisonidazolu (^{18}F) je renální cestou. Malá frakce fluormisonidazolu (^{18}F) je glukuronována, čímž je zvýšena jeho rozpustnost ve vodě, a následně je snadno vylučován ledvinami do moče jako konjugát. Malé množství (<5 %) je převedeno na aminoimidazol.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k velmi malé celkové podané dávce a také vzhledem k mechanismu účinku fluormisonidazolu (^{18}F) jsou toxicita i farmakokinetické interakce s jinými léčivými přípravky velmi nepravděpodobné. Z předklinických experimentů nejsou známy žádné toxikologické údaje po opakovaných diagnostických dávkách, ani údaje o reprodukční toxicitě. Mutagenita ani karcinogenní potenciál fluormisonidazolu (^{18}F) nebyly hodnoceny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

voda na injekci, chlorid sodný, ethanol (max.10%), izotonický infuzní roztok chloridu sodného

6.2 Inkompatibility

Žádné inkompatibility nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti je 12 hodin od konce výroby dané šarže.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C v původním obalu, v souladu s požadavky platných předpisů pro uchovávání radioaktivních látek.

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Injekční lahvička pro opakovaný odběr uzavřená pryžovým uzávěrem a hliníkovou objímkou (zapertlovaná). Vnější obal - kontejner z vhodně stínícího materiálu.

Velikost balení

1 GBq; 1,25 GBq; 1,5 GBq; 1,75 GBq; 2 GBq; 2,25 GBq; 2,5 GBq; 3 GBq; 3,5 GBq; 4 GBq; 4,5 GBq; 5 GBq; 6 GBq; 7 GBq; 8 GBq.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek je určen k přímému intravenóznímu podání pacientům.

Jedna lahvička je použitelná pro jednu nebo více aplikací.

Při manipulaci s přípravkem a obaly je nutné dbát zásad radiační ochrany před ionizujícím zářením, které vyplývají z příslušných předpisů a vyhlášek v platném znění.

Veškerý materiál použitý k přípravě a podání přípravku, včetně nepoužitého přípravku a jeho obalu musí být zlikvidován jako radioaktivní odpad v souladu s místními požadavky.

7. VÝROBCE

RadioMedic s.r.o.

Husinec-Řež 289, 250 68 Řež, Česká republika

Tel.: +420 266 173 253

Fax.: +420 220 940 151

e-mail: info@radiomedic.cz

8. DOZIMETRIE

Dávková konstanta gama pro ^{18}F = $154 \mu\text{Gy.m}^2.\text{GBq}^{-1}.\text{h}^{-1}$

Energie E_{gama} = 511 keV

Poločas rozpadu ^{18}F = 110 min

Orgán	Ekvivalentní dávka [mGy/MBq]	Ekvivalentní dávka [mGy/400MBq]
nadledviny	0,0166	6,64
mozek	0,0086	3,44
prsa	0,0123	4,92
žlučník	0,0148	5,92
tlusté střevo – dolní část	0,0143	5,72
tenké střevo	0,0132	5,28
žaludek	0,0126	5,04
tlusté střevo – horní část	0,0140	5,60
srdce	0,0185	7,40
ledviny	0,0157	6,28
játra	0,0183	7,32
plíce	0,0099	3,96
sval	0,0142	5,68
vaječníky	0,0176	7,04
slinivka břišní	0,0179	7,16
červená kostní dřeň	0,0109	4,36
povrch kosti	0,0077	3,08
kůže	0,0048	1,92
slezina	0,0163	6,52
varlata	0,0146	5,84
brzlík	0,0155	6,20
štítná žláza	0,0151	6,04
stěna močového měchýře	0,0210	8,40
děloha	0,0183	7,32
oční čočka	0,0154	6,16
Efektivní dávka [mSv/MBq]	0,0137	5,48

*Zdroj: Graham M.et al. Fluorine-18-Fluoromisonidazole Radiation Dosimetry in Imaging Studies. *J Nucl Med* 1997; 38: 1631-1636.

9. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Přípravek je určen k přímému intravenóznímu podání pacientům. Jedna lahvička je použitelná pro jednu nebo pro více aplikací. V případě potřeby je možné zředit léčivý přípravek injekčním roztokem 0,9% chloridu sodného na požadovanou objemovou aktivitu v souladu s dávkováním a způsobem podání.

Příprava radiofarmak musí být v souladu a příslušnými předpisy pro ochranu zdraví před ionizujícím zářením a musí splňovat požadavky správné výrobní praxe.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy.