

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

DOPAVIEW 222 MBq/mL solution injectable

Composition

Principes actifs

Fluorodopa (^{18}F), 222 MBq/mL à la date et à l'heure de calibration.

Excipients

- Chlorure de sodium 9 mg/mL
- Eau pour préparations injectables
- Acide acétique
- Acétate de sodium
- Acide citrique
- Citrate de sodium
- Acide ascorbique
- EDTA

Chaque mL de chlorure de solution contient 9 mg de chlorure de sodium.

Spécifications

DOPAVIEW se présente sous forme d'une solution injectable, limpide et incolore ou jaune pâle.

Au temps de calibration, les spécifications de la solution sont les suivantes:

Pureté radiochimique : fluorodopa (^{18}F) $\geq 95 \%$

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

1 mL de solution contient 222 MBq de fluorodopa (^{18}F) à la date et à l'heure de calibration. L'activité totale par flacon est comprise entre 111 MBq et 2220 MBq à la date et à l'heure de calibration.

Le fluor (^{18}F) se désintègre en oxygène (^{18}O) stable avec une demi-vie de 110 minutes, en émettant un rayonnement de positons d'une énergie maximale de 634 keV, suivi d'un rayonnement photonique d'annihilation de 511 keV.

Indications/Possibilités d'emploi

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Il est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant en tomographie par émission de positons (TEP). Il est utilisé pour l'imagerie diagnostique en neurologie et en oncologie.

Neurologie

La TEP avec DOPAVIEW permet de détecter une perte fonctionnelle des terminaisons des neurones dopaminergiques dans le striatum. Elle peut être utilisée pour le diagnostic de la maladie de Parkinson et la distinction entre le tremblement essentiel et les syndromes parkinsoniens.

Oncologie

La TEP avec DOPAVIEW permet une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation du transport intracellulaire et de la décarboxylation de l'acide aminé dihydroxyphénylalanine (DOPA) est recherchée.

Diagnostic

- Diagnostic et localisation d'une hyperplasie des cellules bêta en cas d'hyperinsulinisme chez le nourrisson et l'enfant
- Diagnostic et localisation de paragangliome chez les patients porteurs d'une mutation du gène de la sous-unité D de la succinate-déshydrogénase
- Localisation des phéochromocytomes et paragangliomes

Stadification

- Phéochromocytomes et paragangliomes
- Tumeurs neuroendocrines bien différenciées de l'intestin grêle

Détection des récives ou de la maladie résiduelle

- Gliomes de bas grade et gliomes de haut grade
- Phéochromocytomes et paragangliomes
- Cancer médullaire de la thyroïde avec élévation de la calcitonine sérique
- Tumeurs neuroendocrines bien différenciées de l'intestin grêle
- Autres tumeurs endocrines digestives lorsque l'imagerie des récepteurs de la somatostatine est négative

Posologie/Mode d'emploi

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Posologie

En neurologie, l'activité habituellement recommandée chez l'adulte est de 1 à 2 MBq/kg de masse corporelle selon le type de caméra TEP utilisée et le mode d'acquisition des images. En oncologie, l'activité habituellement recommandée chez l'adulte est de 2 à 4 MBq/kg de masse corporelle selon le type de caméra TEP utilisée et le mode d'acquisition des images. Administrer par injection intraveineuse directe lente, sur une durée d'environ une minute.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale et hépatique

Une justification de l'examen est requise, car une exposition accrue aux radiations est possible. Une attention particulière devra être apportée en ce qui concerne le rapport bénéfice/ risque des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale du fait d'une augmentation du risque d'exposition aux radiations toujours possible chez ces patients.

Population pédiatrique

L'utilisation en pédiatrie doit être précédée d'une analyse du rapport bénéfice / risques. L'activité à administrer chez l'enfant ou l'adolescent peut se calculer de la façon suivante, selon les recommandations du groupe de travail sur la pédiatrie de l'Association Européenne de Médecine Nucléaire (EANM) :

Le mode d'acquisition TEP 3D est vivement recommandé, avec la formule suivante : activité administrée [MBq] = 14 x facteur multiplicatif (figurant dans la table ci-dessous), activité minimale = 14MBq

Au cas où seul le mode d'acquisition TEP 2D est disponible, avec la formule suivante : activité administrée [MBq] = 25,9 x facteur multiplicatif (figurant dans la table ci-dessous), activité minimale = 26MBq

3kg=1,00	22kg=5,29	42kg=9,14
4kg=1,14	24kg=5,71	44kg=9,57
6kg=1,71	26kg=6,14	46kg=10,00
8kg=2,14	28kg=6,43	48kg=10,29
10kg=2,71	30kg=6,86	50kg=10,71
12kg=3,14	32kg=7,29	52-54kg=11,29
14kg=3,57	34kg=7,72	56-58kg=12,00
16kg=4,00	36kg=8,00	60-62kg=12,71
18kg=4,43	38kg=8,43	64-66kg=13,43

Information professionnelle des médicaments à usage humain

20kg=4,86	40kg=8,86	68kg=14,00
-----------	-----------	------------

Mode d'administration

Pour la préparation préalable du patient, voir la rubrique « Mises en garde et précautions ». L'activité de DOPAVIEW doit être mesurée à l'aide d'un activimètre immédiatement avant injection.

Le produit doit être administré uniquement par injection intraveineuse directe afin d'éviter l'irradiation résultant d'une extravasation locale, ainsi que des artefacts d'imagerie.

Les précautions appropriées d'asepsie et de radioprotection doivent être respectées lors du prélèvement dans le flacon.

Le flacon ne doit pas être ouvert. Après avoir désinfecté le bouchon, prélevez la solution à travers le septum à l'aide d'une seringue stérile à usage unique équipée de la protection appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique ou à l'aide d'un système d'administration automatisé autorisé.

La préparation des doses individuelles par patient avec un système de dispensation automatisé, doit être effectuée avec un système qualifié et autorisé.

Acquisition des images

Neurologie

- Acquisition « dynamique » TEP des images du cerveau dès l'injection, durant 90 à 120 min
- ou bien une seule acquisition « statique » TEP commençant 90 min après injection

Oncologie

- Foyers de la région hépatique, pancréatique ou cervicale : images « statiques » précoces à partir de 5 min après injection, ou bien une acquisition « dynamique » débutant tout de suite après l'injection, durant une dizaine de min
- Tumeurs cérébrales : une acquisition « statique » entre 10 et 30 min après injection
- Corps entier : images généralement acquises 30 à 60 min après injection. Une acquisition plus précoce (10 – 20 min après injection) est recommandée en cas de carcinome médullaire de la thyroïde, ces tumeurs pouvant présenter un washout rapide.

Exposition aux rayonnements

Les données listées ci-dessous proviennent de la publication n°106 de la CIPR et sont calculées selon les hypothèses suivantes: 100 % de l'activité du fluor (^{18}F) est distribuée de

Information professionnelle des médicaments à usage humain

façon homogène dans l'organisme et éliminée par les reins avec des demi-vies biologiques d'une heure (50 %) et de 12 heures (50 %), Ce modèle est considéré comme indépendant de l'âge.

Organe	Dose absorbée par unité d'activité injectée (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	0,0099	0,0130	0,0190	0,0310	0,0550
Vessie	0,3000	0,3800	0,5700	0,7800	1,0000
Surfaces osseuses	0,0096	0,0120	0,0180	0,0280	0,0510
Cerveau	0,0071	0,0088	0,0150	0,0240	0,0440
Sein	0,0067	0,0085	0,0130	0,0210	0,0390
Vésicule biliaire	0,0100	0,0130	0,0200	0,0290	0,0500
Tractus gastro-intestinal:					
Estomac	0,0095	0,0120	0,0180	0,0280	0,0500
Intestin grêle	0,0130	0,0170	0,0260	0,0390	0,0650
Côlon	0,0150	0,0180	0,0270	0,0410	0,0630
(ascendant)	0,0120	0,0150	0,0230	0,0360	0,0590
(descendant)	0,0180	0,0220	0,0330	0,04700	0,0690
Coeur	0,0089	0,0110	0,0180	0,0280	0,0500
Reins	0,0310	0,0370	0,0520	0,0780	0,1400
Foie	0,0091	0,0120	0,0180	0,0290	0,0520
Poumons	0,0079	0,0100	0,0160	0,0250	0,0460
Muscles	0,0099	0,0120	0,0190	0,0300	0,0510
Oesophage	0,0082	0,0100	0,0160	0,0250	0,0470
Ovaires	0,0170	0,0220	0,0330	0,0470	0,0740
Pancréas	0,0100	0,0130	0,0200	0,0310	0,0560
Moelle osseuse rouge	0,0098	0,0120	0,0190	0,0270	0,0470
Peau	0,0070	0,0085	0,0140	0,0220	0,0400
Rate	0,0095	0,0120	0,0180	0,0290	0,0530
Testicules	0,0130	0,0180	0,0300	0,0450	0,0700
Thymus	0,0082	0,0100	0,0160	0,0250	0,0470
Thyroïde	0,0081	0,0100	0,0170	0,0270	0,0500
Utérus	0,0280	0,0330	0,0530	0,0750	0,1100
Autres organes	0,0100	0,0130	0,0190	0,0300	0,0520
Dose efficace par activité injectée (mSv/MBq)	0,0250	0,0320	0,0490	0,0700	0,1000

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité de 280 MBq de fluorodopa (¹⁸F) est d'environ 7 mSv (pour un individu de 70 kg). Pour cette activité injectée de 280 MBq, les

doses d'irradiations suivantes sont délivrées aux organes cibles : surrénales 2,8 mGy, cerveau 2,0 mGy, pancréas 2,8 mGy et la thyroïde 2,3mGy et les doses d'irradiation suivantes sont délivrées aux organes critiques : vessie : 84 mGy, utérus : 7,8 mGy, reins : 8,7 mGy.

Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (rubrique « Composition »).
- Grossesse

Mises en garde et précautions

Possibilité de réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques

En cas de réaction d'hypersensibilité ou anaphylactique, l'administration du produit doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être débuté, si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment une sonde d'intubation trachéale et du matériel de ventilation.

Bénéfice individuel/justification du risque

Chez tous les patients, l'exposition aux radiations doit être justifiée par le bénéfice diagnostique attendu. La dose de rayonnement doit dans tous les cas être la plus faible possible pour obtenir le diagnostic recherché.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale et hépatique

Une justification de l'examen est requise, car une exposition accrue aux radiations est possible. Une attention particulière devra être apportée en ce qui concerne le rapport bénéfice/ risque des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale du fait d'une augmentation du risque d'exposition aux radiations toujours possible chez ces patients.

Population pédiatrique

Pour plus d'informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique, voir la rubrique « Posologie/Mode d'emploi ».

Chez l'enfant, une attention particulière doit être portée au fait que la dose efficace par MBq est plus élevée que chez l'adulte (voir rubrique « Exposition aux rayonnements »).

Préparation du patient

Afin d'obtenir des images de bonne qualité et de réduire l'irradiation de la vessie, il faut recommander au patient de boire abondamment et de vider sa vessie aussi souvent que possible, avant l'acquisition des images et dans les heures qui suivent l'examen.

Interprétation des images obtenues avec DOPAVIEW

Neurologie

L'interprétation de la fixation de la fluorodopa (^{18}F) dans les différentes régions du cerveau nécessite la comparaison avec des valeurs obtenues chez des sujets témoins appariés par âge et par sexe. Des publications récentes se réfèrent à des bases de données obtenues chez des sujets normaux et des méthodes d'analyse basées sur l'analyse statistique paramétrique de l'activité par voxel (SPM) et sur l'analyse automatisée basée sur la définition de régions d'intérêt (ROI).

Oncologie

Les résultats faux positifs semblent très rares en TEP à la fluorodopa (^{18}F). Cependant, il faut considérer la possibilité de fixation par une lésion inflammatoire quand un foyer inattendu est décelé. L'interprétation doit tenir compte de la biodistribution normale de la fluorodopa (^{18}F), en particulier une fixation dans les noyaux gris centraux, une fixation diffuse dans le pancréas et la vésicule biliaire aboutissant ensuite à une activité dans l'intestin grêle, et une activité dans les reins, les voies urinaires et la vessie, avec des foyers « chauds » au niveau des uretères.

Après l'examen TEP

Il est recommandé d'éviter tout contact étroit entre le patient et les jeunes enfants pendant les 8 heures suivant l'injection.

Mises en garde spécifiques

Selon le moment du conditionnement en seringue pour injection au patient, la teneur en sodium peut dans certains cas être supérieure à 1 mmol. Il convient d'en tenir compte chez les patients qui suivent un régime hyposodé.

Pour les précautions liées au risque environnemental, voir la rubrique « Remarques concernant la manipulation ».

Interactions

- Carbidopa : l'administration de carbidopa avant injection peut augmenter la biodisponibilité de DOPAVIEW pour le cerveau en inhibant la décarboxylase

périphérique et en réduisant le métabolisme périphérique de DOPAVIEW avec formation de 3-O-méthyl-6-(18F)fluoro-L-DOPA.

- Halopéridol : une augmentation de la dopamine intracérébrale causée par l'halopéridol peut accroître l'accumulation de DOPAVIEW.
- Inhibiteurs de MAO (Mono-Amine Oxydase) : l'utilisation simultanée d'inhibiteurs de MAO peut accroître l'accumulation de DOPAVIEW dans le cerveau.
- Réserpine : la réserpine peut vider le contenu des vésicules intraneuronales et ainsi empêcher la rétention de DOPAVIEW dans le cerveau.

Grossesse, allaitement

Femmes en âge de procréer

Toute éventualité de grossesse doit être écartée. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans le doute, il est important que l'exposition aux radiations soit réduite au minimum nécessaire afin d'obtenir les informations cliniques souhaitées. D'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes (s'il en existe) peuvent être envisagées.

Grossesse

Pour éviter de délivrer une dose de radiations au fœtus, DOPAVIEW est contre-indiqué en cas de grossesse (voir rubrique « Contre-indications »).

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de ce produit pendant la grossesse. Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également l'irradiation du fœtus.

Allaitement

Avant toute administration de produit radiopharmaceutique à une mère qui allaite, il convient d'envisager la possibilité de retarder l'administration de radionucléides jusqu'à ce que la mère ait arrêté d'allaiter et de réfléchir au choix du produit radiopharmaceutique le plus adapté compte tenu du passage de l'activité dans le lait maternel. Lorsque l'administration est inévitable pendant l'allaitement, ce dernier doit être suspendu pendant au moins 12 heures après l'injection et le lait produit pendant cette période doit être éliminé. Tout contact étroit avec de jeunes enfants devrait être évité pendant une durée de 8 heures.

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Effets indésirables

Des cas de douleur au niveau du site d'injection (probablement dues à l'acidité de la formulation du radiopharmaceutique (pH 4-4.5) se dissipant en quelques minutes, sans traitement ont été rapportés.

Etant donné la faible quantité de substance active injectée, le danger réside surtout dans l'exposition aux radiations. L'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement impacter la fertilité, induire un cancer et provoquer différents troubles fonctionnels tels que des troubles de la fonction hématologique ou de la fonction rénale. L'expérience montre que, pour les examens diagnostiques en médecine nucléaire, la fréquence de ces effets indésirables est très faible en raison des faibles activités utilisées.

Surdosage

En cas de surdosage, la dose absorbée doit être réduite en augmentant l'élimination du radionucléide par une hydratation renforcée et une diurèse forcée et des mictions fréquentes.

Propriétés/Effets

Code ATC

V09IX05

Propriété physique

Le fluor-18 a une période de 109,8 min et émet un rayonnement de positrons d'énergie maximale 633 keV, suivi d'un rayonnement photonique d'annihilation de 511 keV.

Mécanisme d'action/Pharmacodynamique

La tomographie par émission de positons (TEP) avec DOPAVIEW reflète l'accumulation de la fluorodopa (^{18}F) par les cellules cibles et sa conversion en fluorodopamine par décarboxylation des acides aminés aromatiques.

Aux concentrations chimiques et aux activités recommandées pour les examens de diagnostic, la fluorodopa (^{18}F) ne semble pas avoir d'activité pharmacodynamique.

Efficacité et sécurité clinique

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) de DOPAVIEW a été accordée dans le contexte de l'usage bien établi, le rapport bénéfice / risque étant déterminé par l'analyse des données bibliographiques. Aucune étude pivot n'a été réalisée par le titulaire de l'AMM, ce qui est admis dans ce type de procédure concernant des produits pour lesquels une expérience d'utilisation durant plus de 10 ans dans l'UE est disponible.

Pharmacocinétique

Distribution

L'administration de fluorodopa (^{18}F) chez le sujet sain a montré une distribution ubiquitaire de l'activité dans tous les tissus corporels.

Fixation par les tissus cibles

La fluorodopa (^{18}F) est un analogue d'un acide aminé aromatique rapidement accumulé par les tissus cibles et en particulier le striatum du cerveau humain et transformé en dopamine, neurotransmetteur de la famille des catécholamines.

Les études chez l'homme ont montré que la fixation de fluorodopa (^{18}F) dans le striatum et le cervelet pouvait être augmentée d'un facteur 2 grâce à l'administration de carbidopa, inhibiteur de l'acide aminé décarboxylase.

Demi-vie

Sur la base de ces données, un modèle biocinétique a été développé pour la fluorodopa (^{18}F). Selon ce modèle, 100 % de l'activité de ^{18}F est distribuée de façon homogène dans le corps et éliminée par le rein avec des périodes biologiques d'1 heure (50 %) et de 12 heures (50 %). Ce modèle est considéré comme indépendant de l'âge.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale et hépatique

La pharmacocinétique n'a pas été caractérisée chez des patients dont la fonction rénale ou hépatique est réduite. Une attention particulière devra être apportée en ce qui concerne le rapport bénéfice/ risque des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale du fait d'une augmentation du risque d'exposition aux radiations toujours possible chez ces patients.

Population pédiatrique

Selon les données disponibles, la biodistribution chez les enfants est similaire à celle des adultes. Les données spécifiques sur la pharmacocinétique de la fluorodopa (^{18}F) chez les enfants ne sont pas disponibles.

Élimination

La fluorodopa (^{18}F) est dégradée par la monoamine oxydase et la catéchol-O-méthyl transférase pour former des métabolites acides capables de traverser la barrière hémato-encéphalique vers le plasma.

La fluorodopa (^{18}F) est éliminée selon une cinétique bi-exponentielle avec une demi-vie d'élimination biologique de 12 heures (67-94 %) et une demi-vie d'élimination physique de 1,7 à 3,9 heures (6-33 %). L'activité de ^{18}F est éliminée par le rein, 50 % sont éliminés après 0,7 heures et 50 % après 12 heures.

Données précliniques

L'administration intraveineuse unique de DOPAVIEW non dilué à raison de 10 mL/kg n'a produit aucun signe de toxicité chez la souris.

Aucune étude concernant le potentiel mutagène de la fluorodopa (^{18}F) n'est disponible. Les études à long terme de cancérogenèse et de la fonction de reproduction n'ont pas été effectuées.

La tolérance locale de la fluorodopa (^{18}F) n'a pas été étudiée.

Remarques particulières

Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres produits pharmaceutiques.

Conservation

Ce médicament doit être conservé au maximum 12 heures à compter de l'heure de calibration et 8 heures après première utilisation.

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de l'heure figurant après la mention « Expiration/Ablauf » sur l'emballage. La préparation ne contient pas de conservateur et doit être utilisée immédiatement dans les délais imprimés sur l'emballage.

La date et l'heure de péremption sont indiquées sur le conditionnement d'origine et sur chaque flacon.

Remarques particulières concernant le stockage

Ce médicament doit être conservé dans son emballage d'origine à une température ne dépassant pas 25°C.

Concernant la durée de conservation du médicament, voir rubrique « Conservation ».

Le stockage doit être effectué conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

Remarques concernant la manipulation

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées et dans des services agréés. Leur réception, leur stockage, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis aux réglementations et/ou autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Des conditions d'asepsie appropriées doivent être appliquées.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour les autres personnes, en raison des rayonnements externes ou de la contamination par les urines, les vomissements, etc. Des mesures de protection contre les radiations doivent être prises, conformément aux réglementations nationales.

Élimination

Ce médicament ne contenant pas d'agent conservateur, tout reliquat de solution doit être éliminé. L'élimination des déchets radioactifs doit se faire en accord avec les réglementations suisse (Ordonnance sur la radioprotection, ORAP, RS 814.501).

Numéro d'autorisation

65889

Présentation

Flacon multi doses de 15 ml en verre incolore de type I de la Pharmacopée Européenne, fermé par un bouchon en caoutchouc et scellé par une capsule en aluminium

Activité disponible: 222 MBq/ml à l'heure de calibration. Un flacon contient de 0.5 à 10 ml de solution.

111 – 2220 MBq.

Catégorie de remise A.

Titulaire de l'autorisation

Advanced Accelerator Applications International SA

4 rue de la Tour-de-l'Île

1204 - Genève

Suisse

Mise à jour de l'information

Juin 2019