

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Annexe C

FluGlucoScan® Injection

¹⁸F Fluorodésoxyglucose (¹⁸F-FDG)

Solution parentérale / >0,5 GBq/tube

Produit radiopharmaceutique de diagnostic

Alberta Health Services
1500 Sun Life Place
10123 – 99 Street
Edmonton, AB T5J 3H1, Canada

Date d'approbation:
25 novembre 2013

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	5
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
SURDOSAGE.....	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	15
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	28
TOXICOLOGIE	29
RÉFÉRENCES	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	33

FluGlucoScan ®¹ Injection

¹⁸F - Fluorodésoxyglucose

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

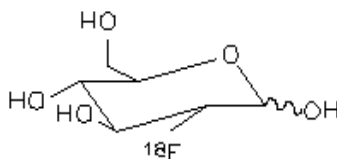
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intraveineuse	Solution parentérale/ > 0,5 GBq/tube	Tampon citrate et/ou chlorure de sodium, eau

DESCRIPTION

FluGlucoScan (¹⁸F - Fluorodésoxyglucose; ¹⁸F - FDG) Injection est un produit radiopharmaceutique de diagnostic intraveineux pour la tomographie par émission de positrons (TEP).

Le nom chimique du principe actif contenu dans le FluGlucoScan Injection est 2-désoxy-2-¹⁸F-fluoro-D-glucose, qui a une formule moléculaire de C₆H₁₁¹⁸FO₅ avec une masse moléculaire de 181,1 daltons et la structure chimique suivante :



FluGlucoScan Injection est fournie sous la forme d'un tube d'injection apyrogène et stérile, multidoses (20 ml) contenant une quantité mesurée de ¹⁸F - FDG dans près de 16 ml au maximum de tampon citrate et/ou salin sans conservateurs. Le pH de la solution se situe entre 4,5 et 7,5.

¹ FluGlucoScan® est une marque déposée appartenant à Alberta Health Services.

Caractéristiques physiques

Le radionucléide présent dans la composition du médicament est le fluor-18 (^{18}F), qui décroît l'émission de positrons (β^+) avec une demi vie de 109,7 minutes. Le produit de filiation de ce processus est le radionucléide stable, oxygène-18 (^{18}O). Les données physiques d'émission d'irradiation pour le fluor-18 sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1 Données principales d'émission pour le fluor-18

Émission d'irradiation	Pourcentage par désintégration	Énergie moyenne (keV)
Positron (β^+)	96,9	249,8
Gamma (γ)*	193,8	511

* produit par l'annihilation de positrons

Irradiation externe

La constante spécifique de rayonnement gamma pour le Fluor F18 est 0,3 (Gy/hr/kBq) à 1 cm. La couche de demi-atténuation (CDA) pour les photons de 511 KeV est de 4,1 mm de plomb (Pb). Une plage de valeurs pour l'atténuation de l'irradiation provient de l'interposition de diverses épaisseurs de Pb. La plage des coefficients d'atténuation pour ce radionucléide est indiquée dans le Tableau 2. Pour rectifier la décroissance physique de ce radionucléide, les fractions restantes aux intervalles sélectionnés après le calibrage sont indiquées dans le Tableau 3.

Tableau 2 atténuation de l'irradiation de photons de 511 keV par un écran au plomb

Épaisseur de l'écran (Pb) (mm)	Coefficient d'atténuation
0	0,00
4,1	0,50
8,3	0,25
13,2	0,10
26,4	0,01
52,8	0,001

Tableau 3 Décroissance physique pour le fluor-18

Minutes (Temps de calibrage)	Fraction restante
0	1,00
15	0,909
30	0,826
60	0,683
110	0,500
220	0,250
440	0,060

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

FluGlucoScan Injection est indiqué dans la tomographie par émission de positrons (TEP) aux fins de diagnostic chez les patients pour :

- (1) l'évaluation de nodules pulmonaires pour distinguer le bénin du malin et l'évaluation de cancer du poumon à grandes cellules et à petites cellules pour la stadification et la restadification et ;
- (2) l'évaluation de cancer colorectal en matière de récurrence, de restadification et de métastases à distance.

Pour l'évaluation du cancer du poumon, certaines lésions non cancéreuses de la zone thoracique montrent une fixation de FluGlucoScan Injection, y compris les infections aiguës et chroniques (comme les abcès, la tuberculose et l'histoplasmosis) et des états inflammatoires/granulomateux (comme la sarcoïdose, la bronchectasie, ou des zones post-radiothérapie), qui peuvent simuler une accumulation tumorale. Une fixation relativement peu intense ou absente de FluGlucoScan Injection peut être observée dans le cas de lésions spécifiques telles que le carcinome broncho-alvéolaire, mucoïde et lobulaire de même que des tumeurs carcinoïdes et des adénofibromes.

Pour l'évaluation du cancer colorectal, certaines zones abdominales/pelviennes non cancéreuses peuvent montrer une fixation de FluGlucoScan Injection y compris les zones de réponses post-chirurgicales inflammatoires ou post-irradiation, des zones d'érythème suite à une chimiothérapie, des adénomes du côlon et des diverticules de vessie pouvant imiter une accumulation tumorale. Une fixation relativement peu intense ou absente de FluGlucoScan Injection peut être observée dans le cas de lésions spécifiques telles que le carcinome mucoïde.

La taille de la lésion peut aussi affecter la détectabilité fondée sur l'accumulation relative de ^{18}F -FDG et la résolution du système d'imagerie TEP, puisqu'il a été démontré que l'imagerie TEP ^{18}F -FDG peut aussi avoir une sensibilité plus faible dans l'évaluation de la taille des lésions de moins de 1 cm.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les précautions liées à la manipulation d'un matériel radioactif doit être respectées lors de la manipulation et de l'utilisation de ce produit, y compris celles concernant des patients radioactifs. Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des professionnels de la santé adéquatement qualifiés en ce qui a trait au recours à des substances réglementées radioactives chez l'homme.

Mises en garde et précautions

- Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des professionnels de la santé adéquatement qualifiés en ce qui a trait au recours à des substances réglementées radioactives chez l'homme.
- FluGlucoScan Injection ne doit pas être administré aux femmes enceintes à moins que les avantages du traitement ne soient jugés comme l'emportant sur les dangers possibles pour le fœtus.
- Quand une estimation du rapport entre les risques et les avantages incite à l'utilisation de FluGlucoScan Injection chez les femmes qui allaitent, le biberon doit prendre la place de l'allaitement 24 heures après le scanner TEP.

Généralités

Le produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté en ce qui concerne l'utilisation de substances radiopharmaceutiques. La gestion appropriée du traitement et des complications n'est possible que lorsque l'accès à des installations adéquates de diagnostic et de traitement est assuré.

Ce produit radiopharmaceutique ne peut être reçu, utilisé et administré que par des personnes autorisées dans un environnement chimique autorisé. Sa réception, son entreposage, son utilisation, son transport et son élimination sont soumis aux règlements et/ou aux autorisations appropriées des organismes officiels locaux compétents.

Comme pour l'utilisation de tout autre produit radioactif, la prudence s'impose afin que le patient ne soit exposé qu'à l'irradiation nécessaire pour évaluer son état, ce qui permet également de protéger le personnel œuvrant dans ce domaine.

FluGlucoScan Injection devrait être utilisé dans les douze heures suivants l'heure du calibrage.

Contamination

Les mesures suivantes devraient être prises jusqu'à 12 heures après avoir reçu la substance radiopharmaceutique : les toilettes doivent être utilisées plutôt que l'urinoir ; la chasse d'eau des toilettes doit être tirée plusieurs fois après utilisation

Des précautions spécifiques telles que la cathétérisation de la vessie doivent être prises suite à l'administration de cette substance à des patients incontinents afin de minimiser le risque de contamination radioactive des vêtements, des draps et de l'environnement du patient.

Populations particulières

Diabète sucré

Les diabétiques peuvent nécessiter une stabilisation de la glycémie le jour précédent et le jour du scanner TEP avec FluGlucoScan Injection.

Femmes enceintes :

Étant donné qu'aucune étude multigénération suffisante n'a encore été effectuée chez les animaux pour déterminer si ce médicament affecte la fertilité des mâles ou des femelles, s'il présente un risque tératogène ou s'il risque d'entraîner d'autres effets indésirables pour le fœtus, FluGlucoScan Injection ne devrait pas être administré aux femmes enceintes, à moins que les avantages du traitement ne soient jugés comme l'emportant sur les dangers possibles pour le fœtus.

Théoriquement, les examens effectués à l'aide de produits radiopharmaceutiques, particulièrement ceux qui sont destinés aux femmes pouvant être enceintes, de par leur nature devraient être effectués au cours des dix premiers jours suivant le début de la menstruation.

Femmes qui allaitent :

Quand une estimation du rapport entre les risques et les avantages incite à l'utilisation de ce produit chez les femmes qui allaitent, le biberon doit prendre la place de l'allaitement 24 heures après le scanner TEP.

Pédiatrie (< 16 ans) :

La sécurité et l'efficacité de FluGlucoScan Injection en pédiatrie n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 75 ans) :

Il n'y a pas de limites connues quant à l'usage clinique de FluGlucoScan Injection chez les patients en gériatrie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables à un médicament

L'examen de la littérature et des données des examens cliniques indique qu'il n'y a pas d'effet indésirable à un médicament connu associé à l'utilisation de FluGlucoScan Injection.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas

être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Un essai clinique simple à plusieurs phases (Phase I/II, Phase III et Phase III prolongée) a été mené chez divers patients atteints du cancer et un total de 575 malades a été examiné quant à la sûreté du produit. Aucun effet indésirable à FluGlucoScan Injection n'a été observé. FluGlucoScan Injection a aussi été utilisé chez près de 1 300 malades supplémentaires englobant différents types de cancers. Aucun effet indésirable à FluGlucoScan Injection n'a été observé.

Réactions indésirables à un médicament déterminées au cours des essais cliniques, peu courants (< 1 %)

Il n'y a pas de réactions indésirables déterminées au cours des essais cliniques (< 1 %) associés à FluGlucoScan Injection.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

L'évaluation de 21 malades dans la Phase I/II de l'essai clinique a indiqué qu'aucun changement clinique significatif dans les mesures de laboratoire n'est associé à FluGlucoScan Injection.

Réactions indésirables à un médicament déterminées à la suite de la surveillance après commercialisation

Il n'y a pas de réactions indésirables déterminées après commercialisation associées à FluGlucoScan Injection.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-aliment

Les malades ne peuvent ni manger ni boire (sauf de l'eau) pendant quatre heures avant l'administration de FluGlucoScan Injection afin de diminuer l'utilisation de glucose induite par l'insuline.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Les interactions avec les essais de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Bien que la dose requise pour l'examen par imagerie est déterminée par le poids du patient et les paramètres d'acquisition de chaque caméra TEP particulière, un dosage minimum de 100 MBq est utilisé comme indication pour garantir que le scanner TEP est de la qualité nécessaire au diagnostique. Un dosage maximum de 740 MBq est défini comme la limite de dosage supérieure, puisque toute quantité de médicament supérieure à cette dose n'améliorerait pas la qualité du diagnostique par scanner TEP tout en augmentant inutilement la dose d'irradiation reçue par le patient.

Posologie

La dose de FluGlucoScan Injection conseillée pour un adulte dépend de la masse corporelle du patient et des caractéristiques du scanner TEP utilisé pour un type d'examen particulier, mais elle se situe dans la plage de 100 - 740 MBq (2,7 - 20 mCi) par injection intraveineuse. Par exemple, un scanner TEP type peut exiger l'administration de 5 MBq/KG de masse corporelle du patient pour un examen corporel complet au scanner entier ; pour un patient de 70 kg, la dose requise serait donc de 350 MBq (70 kg x 5 MBq/kg).

La dose finale du patient devrait être calculée en utilisant les facteurs de décroissance adéquats à compter du moment de la mesure et évaluée par un système de mesure de la radioactivité approprié avant l'administration. Les patients devraient recevoir une dose unique quotidienne de FluGlucoScan Injection, avec un temps suffisant entre les doses pour tenir compte d'une décroissance substantiel (physique et biologique) de la ou des administrations précédentes.

Administration

Les malades ne peuvent ni manger ni boire (sauf de l'eau) pendant quatre heures avant l'administration de FluGlucoScan Injection afin de stabiliser les niveaux de glycémie. Les diabétiques ne devraient ni manger ni boire (sauf de l'eau) au cours des quatre heures précédent l'administration de FluGlucoScan Injection. Les diabétiques devraient aussi éviter de prendre de l'insuline au cours des deux heures avant l'administration de FluGlucoScan Injection. Pour garantir un état glycémique stable (glycémie ≤ 10 mmol / L), le taux de glycémie du patient devrait être vérifié avant l'administration de FluGlucoScan Injection. Les patients doivent pouvoir rester allongés pendant près d'une à deux heures (une sédation peut être requise) et, pour certains types de scanner, il peut leur être demandé de lever les bras au-dessus de la tête. Une bonne hydratation, un cathéter urinaire et/ou un diurétique peuvent être nécessaire pour éliminer tout tractus urinaire perturbant pouvant parasiter l'interprétation du scanner TEP de l'abdomen et/ou du bassin. Le malade devrait uriner

avant d'être placé sur la table de scanner. Une bonne hydratation et une miction fréquente sont conseillées suite à un examen TEP pour minimiser l'exposition de la vessie à l'irradiation.

En utilisant une technique aseptique et un écran approprié, la quantité adéquate de FluGlucoScan Injection devrait être aspirée dans une aiguille et une seringue de la bonne taille. La dose du patient devrait être mesurée par un système de mesure de radioactivité convenable avant l'administration.

FluGlucoScan Injection, comme les autres produits médicamenteux parentéraux, doit être examiné visuellement pour écarter tout signe de décoloration ou de particules étrangères avant son administration à chaque fois que la solution et son récipient le permettent. Les préparations contenant des concentrations de particules ou présentant une décoloration ne doivent pas être administrées aux patients ; elles doivent être mises au rebut de manière sûre conforme aux réglementations applicables.

Acquisition et interprétation d'image

Les paramètres d'acquisition de l'imagerie avec FluGlucoScan Injection varieront selon le type de scanner TEP et les images requises. Pour une imagerie tomographique à champ limité utilisant une caméra TEP dédiée, un placement minutieux du patient permettra une délimitation claire de l'activité métabolique au sein des lésions identifiées précédemment lors d'examens physiques ou d'autres examens par imagerie.

L'imagerie par émission devrait commencer entre 30 à 60 minutes après l'administration de FluGlucoScan Injection. L'acquisition d'image par émission dure typiquement de six à quinze minutes, recueillant entre cinq à quinze millions de comptes totaux selon le nombre exigé de positions du corps. L'imagerie complète du corps peut être obtenue par correction de l'atténuation photonique, ce qui requiert l'acquisition des images de transmission. L'élimination des artefacts d'image exige le repositionnement exact à tous les niveaux du patient pendant les acquisitions à la fois des transmissions et des émissions des images du corps complet.

L'imagerie dynamique en utilisant un système TEP dédié est conseillée pour déterminer les taux métaboliques d'une tumeur. Suite à l'image de transmission, une série d'images est initiée au moment de l'utilisation de FluGlucoScan Injection et continue pendant près de 60 à 90 minutes.

Des images standard transaxiales sont reconstruites sous la forme d'images transaxiales de 128 x 128 pixels ou une taille de pixel de 4 à 5 mm. Les séries d'images peuvent être réorientées en tranches coronaires et/ou sagittales. Les tranches transaxiales et/ou coronaires ou sagittales contiguës peuvent alors être examinées par vérification visuelle et interprétées par rapport à la fixation physiologique normale de FluGlucoScan Injection dans le cerveau, le myocarde, le foie, la rate, l'estomac, les intestins, les reins ou l'urine. Une fixation accrue ou anormale de FluGlucoScan Injection peut être le signe de néoplasmes. Des blessures chirurgicales convalescentes, des infections, un tissu de granulomateux, ou d'autres réponses de tissus inflammatoires peuvent aussi présenter des secteurs de fixation accrue de FluGlucoScan Injection. Les praticiens doivent être correctement formés à l'interprétation des images TEP par FluGlucoScan Injection.

Le métabolisme tumoral peut aussi être évalué à l'aide de méthodes quantitatives ou semi-quantitatives. Une évaluation semi quantitative du métabolisme tumoral (c.-à-d. les valeurs de

fixation standard [SUV]) est fondée sur la radioactivité relative normalisée de la lésion selon la dose injectée et la masse corporelle du patient. Elle requiert une image par émission statique acquise suite au palier de niveaux de concentration de FluGlucoScan Injection (près de 30 minutes), à la dose totale administrée de FluGlucoScan Injection et au poids et à la taille du patient pour la mesure de la masse maigre de l'organisme ou de la surface corporelle. Les données supplémentaires qui peuvent être nécessaires comprennent la mesure de la fonction artérielle, la détermination des niveaux de FluGlucoScan Injection dans le plasma et le taux de glycémie. Un facteur de calibrage sera nécessaire entre les scanners en termes de (décroissances/pixel/seconde) et dans les taux d'activité mesurée in vitro en (décroissances/ml/seconde) Ceci peut être accompli par l'imagerie d'un fantôme cylindrique avec une concentration connue d'émetteur de positrons et par la mesure d'activité d'une aliquote de la solution du cylindre dans un compteur puits. Cette mesure peut être rectifiée quant à la concentration de glycémie.

Les estimations de la concentration tumorale métabolique, en utilisant des méthodes quantitatives ou semi-quantitatives, sont obtenues en désignant des régions d'intérêt de la tumeur et du sang sur les images acquises par procédé dynamique. Les courbes d'activité horaire sont alors ajustées à l'aide d'un modèle à compartiment de traceur ou soumises à l'analyse graphique pour dériver la phosphorylation du ^{18}F -2-désoxyglucose.

Instructions pour la préparation et l'utilisation

Les composants du tube réactif sont stériles et apyrogène. Il est essentiel que l'utilisateur suive scrupuleusement les instructions et respecte soigneusement une technique aseptique stricte. Utilisez une technique aseptique et portez des gants imperméables tout au long de la procédure de préparation. Tous les transferts de solutions radioactives doivent être effectués avec une seringue suffisamment protégée et un champ adéquat doit être maintenu autour du tube pendant la vie utile du produit radioactif.

Directives pour le contrôle de la qualité

Le test de contrôle de qualité exigé est effectué sur le produit avant sa commercialisation.

DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS

Doses absorbées estimées (mGy/MBq) de l'administration intraveineuse de ^{18}F -FDG²

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/mBq)
	Adulte
Surrénaux	0,012
Vessie	0,160
Surfaces osseuses	0,011
Cerveau	0,028
Seins	0,009
Vésicule biliaire	0,012
Estomac	0,011
Intestin grêle	0,013
Côlon	0,013
Paroi de la partie supérieure du gros intestin	0,012
Paroi du colon descendant	0,015
Cœur	0,062
Rein	0,021
Foie	0,011
Poumons	0,010
Muscles	0,011
Œsophage	0,011
Ovaires	0,015
Pancréas	0,012
Moelle rouge	0,011
Peau	0,008
Rate	0,011
Testicules	0,012
Thymus	0,011
Thyroïde	0,010
Utérus	0,021
Organes restants	0,011

Dose efficace de ^{18}F -FDG²

Paramètre	Tranche d'âge
	Adulte
Dose efficace (mSv/MBq)	0,019

² La Commission internationale de protection radiologique (CIPR) 80. Dose de radiation absorbée par les patients provenant de produits radiopharmaceutiques. Annexe 2 de la publication 53 de la CIPR. Ann CIPR 1998, 28:1, 47, 49.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le ^{18}F -FDG est activement transporté du sang vers le tissu de manière similaire au glucose, où il est phosphorylé par hexokinase au ^{18}F -FDG-6-phosphate. Puisque le ^{18}F -FDG-6-phosphate n'est pas un substrat des voies glycolytiques secondaires et puisqu'il a une perméabilité de membrane très faible, le ^{18}F -FDG est emprisonné dans le tissu en proportion du taux de glycolyse ou de l'utilisation du glucose de ce tissu. L'imagerie du sujet en utilisant un scanner TEP profite de la décroissance du positron ^{18}F pour identifier les tissus qui présentent une accumulation anormale de l'isotope radioactif.

Pharmacodynamique

Le ^{18}F -FDG, en tant que produit analogue au glucose, se concentre dans les cellules qui comptent sur le glucose comme source d'énergie primaire, ou dans les cellules dépendantes de l'augmentation de glucose dans des conditions pathophysiologiques. Le ^{18}F -FDG traverse la membrane cytoplasmique par des protéines de transport du glucose et est phosphorylé dans la cellule en ^{18}F -FDG-6-phosphate par l'hexokinase. Une fois phosphorylé, il ne peut pas sortir la cellule puisque ce n'est pas un substrat convenable pour la déphosphorylation par le glucose-6-phosphate. Ainsi, dans un tissu donné ou dans un processus pathophysiologique, la rétention et la suppression de ^{18}F -FDG reflète un équilibre impliquant des activités de protéines de transport du glucose, d'hexokinase et de glucose-6-phosphatase. Quand des différences cinétiques sont autorisées entre le transport de ^{18}F -FDG et de glucose et la phosphorylation, le ^{18}F -FDG peut être utilisé pour évaluer le métabolisme du glucose.

En comparaison avec l'activité de fond de l'organe spécifique ou du type de tissu, les régions présentant une fixation absente ou diminuée du ^{18}F -FDG reflètent la diminution ou l'absence de métabolisme du glucose. Les régions à fixation accrue de ^{18}F -FDG (par rapport au fond) reflètent des taux de métabolisme du glucose plus importants que la normale.

En cas de cancer, les cellules sont généralement caractérisées par un métabolisme du glucose accru, ce qui est partiellement dû à (1) une augmentation des transports de glucose, (2) un taux accru d'activité de phosphorylation, (3) une réduction de l'activité de phosphatase ou (4) un changement dynamique dans l'équilibre dans tous ces processus. Cependant, le métabolisme du glucose en cas de cancer tel qu'il est reflété par l'accumulation de ^{18}F -FDG est considérablement variable. Selon le type de tumeur, le stade et l'emplacement, l'accumulation de ^{18}F -FDG peut augmenter, être normale ou diminuer. De même, les cellules inflammatoires peuvent avoir la même variabilité de fixation du ^{18}F -FDG.

Pharmacocinétique

Absorption :

Le FluGlucoScan Injection ne doit être administré que par intraveineuse.

Distribution :

Le ^{18}F -FDG s'accumule dans le corps proportionnellement au métabolisme du glucose. En raison de leurs taux glycolytiques élevés, le cerveau et le cœur présentent généralement les accumulations les plus élevées en post-prandial ; donc un état de diète absolue est souhaitable pour minimiser la fixation dans ces organes. D'autres tissus qui présentent un potentiel de taux métaboliques de glucose modérés, et donc de fixation de ^{18}F -FDG, sont le foie, la rate, la thyroïde, les intestins et la moelle osseuse. Puisque le muscle squelettique actif accumulera le ^{18}F -FDG, un état relâché, surtout pendant la phase de fixation initiale, est important pour minimiser la fixation dans ces organes. Le ^{18}F -FDG a été présenté comme s'accumulant dans les tumeurs primaires et métastatiques dans le corps ; ceci étant probablement lié à la concentration des transports de glucose dans la membrane cytoplasmique, au taux de prolifération tumoral, au degré de différenciation tumorale et au nombre de cellules cancéreuses viables présentes dans la tumeur.

Métabolisme :

Le ^{18}F -FDG est phosphorylé en ^{18}F -FDG-6-phosphate par hexokinase, sans métabolisme plus important au cours du scanner TEP.

Excrétion :

Le ^{18}F -FDG est excrété inchangé par l'urine (approximativement 20 % de l'activité administrée est excrétée au cours des 2 premières heures) ; le tractus urinaire peut donc présenter une accumulation intense de ^{18}F -FDG. Soixante-quinze (75) % de l'activité administrée de ^{18}F -FDG sont retenus avec une demi-vie efficace de 1,83 heure ; 19 % ont une demi-vie efficace de 0,26 heure et les 6 % restants ont une demi-vie efficace de 1,53 heure.

Le temps jusqu'au pic de concentration est d'à peu près 30 minutes dans les tissus extrêmement métaboliques tels que le cerveau. Puisque le temps pour atteindre le pic de concentration dépend du taux métabolique du glucose et de l'élimination du ^{18}F -FDG par le corps entier, des tissus moins actifs sur le plan métabolique peuvent ne pas atteindre le pic de concentration maximum avant près de 2 heures. Ce temps dépend aussi de l'équilibre entre la fixation du ^{18}F -FDG, l'élimination du ^{18}F -FDG du sang et la décroissance radioactive.

Populations particulières et états pathologiques

Aucune donnée n'est disponible.

SURDOSAGE

Aucune surdose de FluGlucoScan Injection n'a encore été signalée. En cas de surdose, le malade doit être surveillé quant à des effets indésirables au médicament et pris en charge de la manière

clinique indiquée.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Le tube multidoses contenant le FluGlucoScan Injection doit être entreposé debout à température ambiante dans un secteur protégé jusqu'à l'administration, dans les douze heures à compter de l'heure du calibrage. Toute la réglementation concernant le maniement de matériau radioactif doit être respectée.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Comme pour l'utilisation de tout autre produit radioactif, la prudence s'impose afin que le patient ne soit exposé qu'à l'irradiation nécessaire pour évaluer son état, ce qui permet également de protéger le personnel œuvrant dans ce domaine, valeur la plus faible qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être utilisés par ou sous le contrôle de médecins qualifiés ayant suivi une formation spécifique et expérimentés dans l'utilisation sécurisée et le maniement de radionucléide, et dont l'expérience et la formation ont été approuvées par l'autorité gouvernementale pouvant autoriser l'usage de radionucléides.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

FluGlucoScan Injection est fournie sous la forme d'un tube d'injection apyrogène et stérile en verre, multidoses (20 ml) contenant au moins 0,5 GBq de ^{18}F -fluorodésoxyglucose sans ajout de porteur dans près de 16 ml au maximum de tampon citrate et/ou salin.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

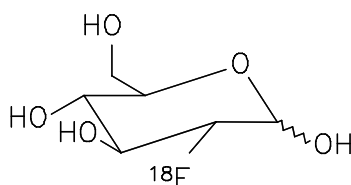
Substance pharmaceutique

Nom propre : ^{18}F -fluorodésoxyglucose, ^{18}F -FDG

Nom chimique : 2-désoxy- ^{18}F -fluoro-D-glucose

Formule moléculaire et masse moléculaire : $\text{C}_6\text{H}_{11}^{18}\text{F O}_5$, MW = 181,1

Formule développée :



Caractéristiques du produit

FluGlucoScan Injection est fournie sous la forme d'un tube d'injection apyrogène et stérile en verre, multidoses (20 ml) contenant au moins 0,5 GBq de ^{18}F -fluorodésoxyglucose sans ajout de porteur dans près de 16 ml au maximum de tampon citrate et/ou salin. Le citrate de sodium, l'eau saline et stérile pour l'injection est utilisée comme excipients de formulation. Le produit est préparé sur une base quotidienne avec le temps d'expiration de 12 heures du temps de calibrage a noté sur l'étiquette.

Le radionucléide présent dans la composition du médicament est le fluor-18 (^{18}F), qui décroît l'émission de positrons (β^+) avec une demi vie de 109,7 minutes. Les photons principaux utiles pour l'imagerie diagnostique sont les photons gamma de 511 keV, résultant de l'interaction entre le positron émis et un électron (voir Tableau 4).

Tableau 4 Données principales d'émission pour le fluor18

Émission/irradiation	Pourcentage par décroissance	Énergie moyenne
Positron (β^+)	96,9	249,8 keV
Gamma (\pm)*	193,8	511 keV

* produit par l'annihilation de positrons

La constante spécifique de rayon gamma pour le fluor-18 est 0,3 Gy/hr/kBq (6 R/hr/mCi) à 1 cm. L'écran au plomb protégeant la couche de demi-atténuation (CDA) pour les photons de 511 keV est de 4,1 mm. Une plage de valeurs pour la modulation d'irradiation résulte de l'interposition de diverses épaisseurs d'écran au plomb. La plage des coefficients d'atténuation pour ce radionucléide est indiquée dans le Tableau 5. Par exemple, l'interposition d'un écran au plomb de 8,3 mm d'épaisseur, avec un coefficient de modulation de 0,25, diminuera le rayonnement externe de 75 %.

Tableau 5 Atténuation de l'irradiation de photons de 511 keV par un écran au plomb

Épaisseur d'écran au plomb (mm)	Coefficient d'atténuation
0	0,00
4,1	0,50
8,3	0,25
13,2	0,10
26,4	0,01
52,8	0,001

À utiliser pour rectifier la décroissance physique de ce radionucléide, les fractions restantes aux intervalles sélectionnés après le calibrage sont indiquées dans le Tableau 6.

Tableau 6 Décroissance physique pour le fluor-18

Minutes	Fraction restante
0*	1,00
15	0,909
30	0,826
60	0,683
110	0,500
220	0,250
440	0,060

*Temps de calibrage

L'activité spécifique de ¹⁸F-FDG sans porteur ajouté a été calculée comme étant d'approximativement 63,3 GBq/nmol ou 348 MBq/ng (1,7 Ci/nmol ou 9,4 mCi/ng) avec une quantité totale calculée de ¹⁸F-FDG présente de près de 1,58 nmol (ou 287 ng) par tube pour une concentration d'approximativement 17,9 ng/mL (ou 98,8 pmol/mL). Le tampon citrate (approximativement 8,4 mg/mL) et/ou le chlorure de sodium (7 - 9,4 mg/mL) sont aussi présents

dans la solution préparée en utilisant de l'eau stérile pour injection.

ESSAIS CLINIQUES

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Titre de l'étude : Une étude de ^{18}F -Fluorodésoxyglucose en phase I/II, phase III et phase III prolongée (FluGlucoScan™ l'Injection) chez des patients atteints d'un cancer ou présumés cancéreux (DX-FDG-001).

La conception de l'essai consiste en une combinaison continue de Phase I/II, Phase III et Phase III prolongée, d'une imagerie diagnostique ainsi que d'un essai clinique multicentre, ouvert et contrôlé d'un large panel de patients atteints d'une maladie oncologique. Ces dernières comprennent le carcinome cérébral, du sein, colorectal, de la tête et du coup, du poumon, de la thyroïde, de l'œsophage et le lymphome, le mélanome, les tumeurs neuroendocrines et de PRUNK (Tableau 7). Près de 1 893 patients avaient été inscrits à la date limite du 29 septembre 2005 et, parmi ces derniers, 575 ont été évalués quant à la sécurité et 331 ont été évalués quant à l'efficacité. Les données démographiques des patients évalués quant à l'efficacité sont indiquées dans le Tableau 8.

Tableau 7 Données démographiques des patients des études en Phase I/II, Phase III et Phase III prolongée compris dans le NDS

Paramètre	Phase I/II	Phase III	Phase III prolongée
Nombre total de patients	21	351	224*
Sexe	Femme : 13 Homme : 8	Femme : 185 Homme : 166	Femme : 111 Homme : 113
Âge (ans)	Moyenne : 63,5 Médiane : 65,2 Tranche : 30,8 – 79,2	Moyenne : 57,9 Médiane : 58,9 Tranche : 17,4 – 89	Moyenne : 63,8 Médiane : 64,6 Tranche : 22,2 – 88,8
Indications et distributions	Cerveau : 1 Seins : 6 Poumon : 7 Primaire inconnu : 1 Thyroïde : 1 Œsophagique : 2 Lymphome : 3	Cerveau : 7 Seins : 65 Colorectal : 34 Œsophagique : 10 Tête et cou : 15 Lymphome : 22 Poumon : 140 Mélanome : 9 Neuroendocrine : 11 Primaire inconnu : 12 Thyroïde : 26	Colorectal : 147 Poumon : 77

* Patients atteints d'un cancer colorectal et des poumons évaluables de manière séquentielle.

† La dose est calculée individuellement pour chaque patient selon son poids et le type de scanner TEP.

Tableau 8 Données démographiques pour les patients du panel efficacité des Phase III/Phase III prolongée

Catégorie de maladie	Paramètre	Valeur
Cancer du poumon (SPN)	Nombre total de patients	125
	Sexe	
	Patients au total	Femme : 64 Homme : 61
	Patients de Phase III	Femme : 28 Homme : 36
	Patient de phase III prolongée	Femme : 36 Homme : 25
	Âge (ans)	Moyenne : 64,8 Médiane : 66,6 Tranche : (37 – 84,1)
Cancer Colorectal récurrent	Nombre total de patients	148
	Sexe	
	Patients au total	Femme : 65 Homme : 83
	Patients de Phase III	Femme : 13 Homme : 17
	Patient de phase III prolongée	Femme : 52 Homme : 66
	Âge (ans)	Moyenne : 63 Médiane : 64,3 Tranche : (30,3 – 88)

Résultats d'étude

Résultats sécuritaires :

Le Tableau 9 résume les résultats de l'analyse de sécurité pour FluGlucoScan Injection.

Tableau 9 Résumé des résultats des essais cliniques quant à la sécurité

N° d'essai (Nom)	Critères d'évaluation quant à la sécurité	Résultats
Phase I/II	L'évaluation de la sécurité par l'évaluation des effets indésirables, des signes vitaux, de l'hématologie et de la chimie du sang.	Vingt et un (21) patients ont été analysés quant à la sécurité. Aucun effet indésirable observé ou signalé et aucun changement significatif des signes vitaux observé chez les patients, de l'hématologie ou de la chimie du sang dû à l'administration de FluGlucoScan Injection.
Phase III/Phase III prolongée	L'évaluation de sécurité par évaluation des effets indésirables et des signes vitaux	Cinq cent soixante quinze (575) patients ont été analysés pour la sécurité. Aucun effet indésirable observé ou signalé et aucun changement significatif des signes vitaux observé chez les patients dû à l'administration de FluGlucoScan Injection.

Une étude sur plus de 80 000 injections ¹⁸F-FDG (1) et la Monographie de Produit USP DI pour le Fludésoxyglucose F 18 systémique (1) confirment qu'il n'y a aucun effet indésirable/nocif connu associé à l'utilisation de ¹⁸F-FDG établissant son profil de sécurité.

Résultats de l'efficacité :

L'efficacité finale a été déterminée à partir de la Phase III et de la Phase III prolongée des essais cliniques clinique comme décrit dans le Tableau 10.

Tableau 10 Résumé d'analyse d'efficacité finale

Source du patient :	Données démographiques du patient (Type de tumeur, sexe et nombre)	Critères d'évaluation d'efficacité primaire
Phase III	Soixante-quatre (64) patients (28 femmes et 36 hommes) avec des nodules pulmonaires et trente (30) patients (13 femmes et 17 hommes) avec un cancer colorectal récurrent ont été inclus dans l'analyse d'efficacité.	L'évaluation d'efficacité par l'évaluation de la sensibilité, la spécificité, la précision, la valeur positive prévue (VPP) et la valeur négative prévue (VNP) de FluGlucoScan Injection pour la détection de nodules pulmonaires solitaires (NPS) et de cancer colorectal récurrent comparé aux valeurs d'étude appropriées égales correspondantes.
Phase III prolongée	Soixante-quatre (61) patients (36 femmes et 25 hommes) avec des nodules pulmonaires et cent dix huit (118) patients (52 femmes et 66 hommes) avec un cancer colorectal récurrent ont été inclus dans l'analyse d'efficacité.	

Les issues diagnostiques basées sur le patient ont été déterminées en utilisant les valeurs des résultats cliniques du scanner par FluGlucoScan Injection et toutes informations cliniques applicables. La sensibilité (proportion de véritables lésions cible positives par rapport au total des lésions cible positives), la spécificité (proportion de véritables lésions cible négatives par rapport au total des lésions cible négatives), la précision (proportion d'essai clinique correcte totale par rapport au total des lésions cibles), la PPV (proportion de véritables lésions cibles positives par rapport au total des lésions positives) et la NPV (proportion de véritables lésions cible négatives par rapport au nombre total de lésions négatives) de scanner TEP FluGlucoScan Injection obtenus étaient déterminés. Les intervalles de confiance (95 % IC) pour la sensibilité, la spécificité, la précision, la PPV et la NPV ont été tirés de l'utilisation des calculs binomiaux exacts. La comparaison statistique à l'indication correspond aux valeurs de référence (obtenues par méta-analyses appropriées) a été menée en utilisant un test binomial exact.

Les Tableau 11 et Tableau 12 montrent la sensibilité générale, la spécificité, la précision, la PPV et la NPV de l'imagerie TEP par FluGlucoScan Injection pour la population d'analyse d'efficacité finale comparés aux valeurs de référence correspondantes pour les patients présentant des nodules pulmonaires solitaires (NPS) ou un cancer colorectal récurrent, respectivement.

Tableau 11 Résultats d'efficacité des paramètres de diagnostic clinique pour les patients avec NPS

Source	Indication	Sensibilité (95 % IC)	Spécificité (95 % IC)	Précision (95 % IC)	PPV (95 % IC)	NPV (95 % IC)
Justifiant les références cliniques	Diagnostic (Nodules pulmonaires)	95,2 (93,9 - 96,3) n = 1 360	75,2 (70,9 - 79) n = 467	90 (88,6 - 91,4) n = 1 827	91,8 (90,2 - 93,2) n = 1411	84,4 (80,5 - 87,7) n = 416
Données d'essai cliniques	Diagnostic (Nodules pulmonaires)	96,9 (89,3 - 99,6) n = 65	80 (67,7 - 89,2) n = 60	88,8 (81,9 - 93,7) n = 125	84 (73,7 - 91,4) n = 75	96 (86,3 - 99,5) n = 50
Valeur P		0,2829	0,1991	0,6819	0,9868	0,0065*

* P significativement différent < 0,05

n = nombre de patients évalués ; valeur P = mi-valeur P inégale

Tableau 12 Résultats d'efficacité des paramètres de diagnostic clinique pour les patients atteint d'un cancer colorectal récurrent

Source	Indication	Sensibilité (95 % IC)	Spécificité (95 % IC)	Précision (95 % IC)	PPV (95 % IC)	NPV (95 % IC)
Justifiant les références cliniques	Cancer Colorectal récurrent	96,1 (93,9 - 97,6) n = 508	93,5 (91,3 - 95,4) n = 620	94,7 (93,2 - 95,9) n = 1 128	92,4 (89,8 - 94,5) n = 528	96,7 (94,9 - 97,9) n = 600
Données d'essai cliniques ACB		94,1 (87,6 - 97,8) n = 102	84,8 (71,1 - 93,7) n = 46	91,2 (85,4 - 95,2) n = 148	93,2 (86,5 - 97,2) n = 103	86,7 (73,2 - 94,9) n = 45
Valeur P		0,8438	0,9815	0,9611	0,3991	0,9979

n = nombre de patients évalués ; valeur P = mi-valeur P inégale

Cancer du poumon

Le cancer du poumon est la cause principale de mortalité due au cancer en occident, avec près de 170 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année aux États-Unis. Au Canada, 29 % des décès liés au cancer chez les hommes et 25 % chez les femmes sont attribuables au cancer du poumon. Les nodules pulmonaires sont typiquement présents chez les malades atteints du cancer du poumon, avec de nombreux nodules découverts accidentellement lors de recherches relatives à d'autres symptômes et autres signes. Bien que les nodules suspects puissent être fréquemment traités par une biopsie percutanée ou par chirurgie thoracoscopique, des lésions moins définitives exigent souvent une imagerie de série par radiographie conventionnelle (c.-à-d. radiographie de la poitrine) ou tomodensitométrie sur plusieurs mois. Heureusement, la fixation préférentielle de FluGlucScan Injection dans le cas de cancer du poumon au métabolisme actif peut rapidement différencier les nodules malins des bénins, minimisant ainsi le laps de temps nécessaire au diagnostic, réduisant le nombre de procédures diagnostiques invasives en cas de lésions négatives au FluGlucScan Injection et permettant une mise en œuvre cohérente de la thérapie du patient.

En comparaison aux valeurs de paramètre diagnostique de la littérature cumulée (Tableau 11), les valeurs de paramètre diagnostique de FluGlucScan Injection chez les patients avec des nodules pulmonaires démontrent une différence absolue n'étant pas supérieure à 7 % (sauf pour la NPV où la différence entre la NPV de FluGlucScan Injection et celle de la littérature cumulée est statistiquement significative et est supérieure par une différence absolue de 11,6 %), indiquant que FluGlucScan Injection est en effet comparable à d'autres produits ¹⁸F-FDG du marché pour l'évaluation diagnostique des nodules pulmonaires.

Stadification et restadification du cancer du poumon

Une fois diagnostiqué comme ayant un cancer du poumon primaire, les malades subissent une série de procédures de stadification pour déterminer l'étendue de leur maladie conformément au schéma de classification TNM (Tumeur - nodules - métastases) et pour planifier leur stratégie de traitement optimale. Bien que la tomodensitométrie soit universellement employée pour la stadification du cancer du poumon primaire, elle est limitée par son incapacité à définir le tissu de la tumeur des modifications inflammatoires ou obstructives gênantes, à différencier les accumulations bénignes de liquide pleural des malignes et à caractériser précisément les ganglions lymphatiques médiastinaux et hilar. Par opposition, les capacités de l'imagerie métabolique par TEP au ¹⁸F-FDG permettent de discriminer précisément la tumeur active d'une atelectasie ou d'une pneumonie, de vérifier la présence d'effusions pleurales malignes et de définir la diffusion nodale de la maladie. En effet les valeurs négatives prévues pour l'évaluation par TEP au ¹⁸F-FDG des nodules médiastinaux sont rapportées comme étant supérieures à 90 %, ce qui suggère que les malades identifiés comme négatif au TEP par ¹⁸F-FDG pour les métastases peuvent être opérés en toute confiance, sachant que leur maladie est localisée (Tableau 13).

Pour les patients atteints d'une maladie récurrente, le scanner TEP par ¹⁸F-FDG s'avère aussi utile dans l'identification de la récurrence intrathoracique locale et de la maladie métastatique (Tableau 13). La TEP par ¹⁸F-FDG peut précisément définir de nouveaux nodules ou des masses pulmonaires dans le poumon ipsilatéral ou controlatéral ; elle peut identifier les sites distants de la maladie métastatique et définir les modifications de tissu post-thérapeutiques des malignités. Par opposition, l'évaluation correcte des métastases distantes par les techniques d'imagerie

conventionnelles exige de nombreux scanners, y compris une tomодensitométrie, une IRM et une scintigraphie squelettique. Des études en série de tomодensitométrie sont aussi nécessaires pour documenter toute modification de tissu post-thérapeutique, entraînant un retard de mise en œuvre d'une thérapie appropriée.

Tableau 13 Résumé des valeurs de paramètre de diagnostic de littérature clinique de référence pour la stadification et restadification par TEP ¹⁸F-FDG du cancer du poumon

Source	Indication	Sensibilité (95 % IC)	Spécificité (95 % IC)	Précision (95 % IC)	PPV (95 % IC)	NPV (95 % IC)
Justifiant les références cliniques	Stadification	84,6 (82 - 87) n = 845	87,9 (86,2 – 89,4) n = 1 623	86,8 (85,4 - 88,1) n = 2 468	78,4 (75,6 – 81) n = 913	91,6 (90,2 – 93) n = 1 555
Justifiant les références cliniques	Restadification	96,4 (93,2 – 98,3) n = 249	86 (81,4 – 89,9) n = 279	90,9 (88,1 – 93,2) n = 528	86 (81,4 – 89,9) n = 279	96,4 (93,2 – 98,3) n = 249

La comparabilité confirmée de FluGlucoScan Injection avec la littérature ¹⁸F-FDG dans l'évaluation des NPS (Tableau 11), l'avantage confirmé par la littérature du ¹⁸F-FDG dans la stadification et la restadification du cancer du poumon (Tableau 13) ainsi que les modèles biochimiques similaires dans ces types de tumeur soutiennent l'application de FluGlucoScan Injection dans ces indications. Ainsi, la combinaison des données des essais cliniques et de l'analyse de la littérature justifie l'usage de FluGlucoScan Injection pour toutes les indications relatives au cancer du poumon.

Cancer Colorectal récurrent

Il est estimé que 25 à 40 % des malades traités par intervention chirurgicale pour un cancer colorectal primaire manifestent une rechute de la maladie. Dans 20 % de ces cas, la rechute est localisée et est donc propice à une résection curative. Malheureusement, l'utilisation de techniques standard, comme les dosages d'antigène carcinoembryonique (CEA), la tomодensitométrie et l'IRM, pour la détection de la rechute est souvent freinée par un manque de précision. Le marquage, la fibrose et d'autres modifications post-thérapeutiques de tissu sont souvent difficiles à différencier de la malignité en utilisant la tomодensitométrie et l'IRM, exigeant que les patients puissent subir des examens en série sur plusieurs mois avant de recevoir un diagnostic correct. Par opposition, la TEP par ¹⁸F-FDG peut discriminer précisément et rapidement la malignité des modifications de tissu au métabolisme inactif et identifier les métastases hépatiques, extrahépatiques et distantes, facilitant le diagnostic et la planification du traitement du patient (Tableau 12). La TEP par ¹⁸F-FDG a un avantage d'autant plus important du fait qu'une seule étude est nécessaire pour différencier ces déterminations de celles d'autres techniques d'imagerie conventionnelles.

En comparaison avec les valeurs de paramètre diagnostique de la littérature cumulée (Tableau 12), les valeurs de paramètre diagnostique du FluGlucoScan Injection démontrent une différence de 10 % au maximum, indiquant que FluGlucoScan Injection est en effet comparable à d'autres produits ¹⁸F-FDG du marché pour l'évaluation diagnostique d'une rechute de cancer colorectal et la stadification de la maladie.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le groupe hydroxyle sur le deuxième carbone du glucose peut être substitué par un groupe tel que l'hydrogène ou le fluor sans compromettre sérieusement la capacité cinétique et biochimique de la molécule à être activement transportée par la membrane cytoplasmique et à servir de substrat pour l'hexokinase. Les analogues 2-désoxy du glucose sont transportés dans la cellule et quantitativement transformés par le métabolisme exactement comme le D-glucose jusqu'au point dans la voie glycolytique où sa structure anormale empêche la conversion finale du 2-désoxyglucose-6-phosphate par la phosphohexose isomérase (3).

Gallagher *et al.* (4, 5) ont étudié la distribution tissulaire du ^{18}F -FDG chez les animaux. Chez les souris, le ^{18}F -FDG se distribue uniformément dans les reins, le cœur, le cerveau, les poumons et le foie et s'évacue rapidement de tous les tissus, sauf du cœur, où il reste constant pendant au moins deux heures et, à moindre mesure, dans le cerveau où il décroît lentement en une à deux heures. L'élimination rapide de ^{18}F -FDG du foie, des poumons et des reins, et sa rétention par le cœur et le cerveau est un résultat de l'emprisonnement métabolique au sein de ces organes et reflète l'utilisation de glucose. L'excrétion urinaire de ^{18}F -FDG intact était de 15 à 25 % de la dose injectée à 90 minutes.

Kearfott *et al.* (6) ont étudié des groupes de souris (CD-1) et des rats (Sprague-Dawley) et a injecté par intraveineuse (IV) une certaine quantité de traceur de ^{18}F -FDG et s'est soumis à des analyses de biodistribution du tissu à 1, 5, 30, 60 et 120 minutes. Ils ont aussi étudié deux chiens métis par imagerie à 40 à 80 minutes après l'injection IV de doses de traceur pour l'analyse de la biodistribution du tissu avec un échantillonnage du sang artériel à 0 à 10, 15, 20, 30, 40, 45, 60 et 90 minutes. Les chiens ont été sacrifiés à 60 et 120 minutes. La biodistribution du tissu (pourcentage de la dose injectée par gramme - % DI/gr) pour le sang, le cerveau, le foie, la rate, le poumon, le cœur, le rein, l'os, le muscle et la vessie sur les périodes indiquées pour les souris et les rats a été signalée. La biodistribution de tissu (pourcentage de dose injectée pour un pour cent de la masse corporelle - %DI/gram/1 % masse corporelle) pour le sang, le cerveau (l'hémisphère gauche et droit, le cervelet), le foie, la rate, le poumon, le cœur (oreillettes et ventricule gauches et droits), le rein, l'os, le muscle, et la paroi de la vessie chez les chiens a été déterminée. Les paramètres de pharmacocinétique du tissu dans le cœur et le cerveau ont été évalués.

TOXICOLOGIE

Fluorodésoxyglucose (FDG)

Bessell *et al.* (7) ont étudié la toxicologie du FDG injecté par voie intrapéritonéale chez les souris et les rats et ont rapporté la DL_{50} chez les souris comme étant de 600 mg/kg.

Reivich *et al.* (8) ont étudié la toxicologie du FDG chez les souris et les chiens. Du FDG a été injecté chez les souris par voie intrapéritonéale (3 doses hebdomadaires de 14,3 mg/kg - 3 000 fois la dose humaine). Aucun effet n'a été noté sur le poids animal, aucune grosseur ou anomalie microscopique n'a été notée et aucun effet non immédiat ou à long terme n'a été remarqué. Du FDG a été injecté chez le chien par intraveineuse avec trois doses de 0,72 mg/kg. Ils n'ont présenté aucun signe ou symptôme clinique d'effets indésirables. Aucune anomalie significative n'a été détectée dans le sang, l'urine ou le liquide cébrospinal. Aucune grosseur significative ou anomalie

microscopique n'a été notée dans les organes internes.

Som *et al.*(9) ont étudié la toxicologie du FDG chez les souris et les chiens. Du FDG a été injecté chez les souris par voie intrapéritonéale (3 doses hebdomadaires de 14,3 mg/kg - 3 000 fois la dose humaine). Aucune effet n'a été noté sur le poids de l'animal et aucune grosse ou anomalie microscopique n'a été notée. Les chiens ont subi une injection par intraveineuse avec trois doses de 0,72 mg/kg et aucune anomalie significative n'a été détectée dans le sang, l'urine ou le liquide cébrospinal. Aucune grosseur significative ou anomalie microscopique n'a été notée dans les organes internes. Aucune anomalie de température du corps, de tension, de pouls ou de respiration n'a été observée chez les chiens.

Acétonitrile, éthanol, acétone et Kryptofix 222

Les impuretés possibles qui ont été observées dans les très petites quantités de FluGlucoScan Injection sont de l'acétonitrile, de l'acétone et du Kryptofix 222 (Kryptofix). Par conséquent, l'impact potentiel de leur présence sur la sécurité du produit a été évalué.

La limite d'acétonitrile pour le FluGlucoScan Injection suit la spécification de l'ICH Q3C(R3) pour ce solvant résiduel et fournit ainsi un facteur de sécurité important quant à l'exposition du malade à ce produit chimique potentiellement toxique.

La limite de l'éthanol pour le FluGlucoScan Injection suit la spécification de l'ICH Q3C(R3) pour ce solvant résiduel et fournit ainsi un facteur de sécurité important quant à l'exposition du malade à ce produit chimique faiblement toxique.

La limite de l'acétone pour le FluGlucoScan Injection suit la spécification de l'ICH Q3C(R3) pour ce solvant résiduel et fournit ainsi un facteur de sécurité important quant à l'exposition du malade à ce produit chimique faiblement toxique.

La toxicité aiguë du Kryptofix a été évaluée chez les rats et les souris (10). La DL₅₀ d'une dose par intraveineuse chez les souris était de 35 mg/kg et d'une dose intrapéritonéale de 110 mg/kg. La DL₅₀ d'une dose par intraveineuse chez les rats était de 32 mg/kg et d'une dose intrapéritonéale était de 153 mg/kg. Les doses jusqu'à 188,25 mg/kg (par voie non spécifiée) chez les rats ont démontré des élévations transitoires des enzymes du foie mais aucun autre changement histopathologique n'était évident (11). La limite de Kryptofix (= 50 µg/mL) pour FluGlucoScan Injection suit la spécification de l'USP 30 et se situe à plus de deux ordres de magnitude au dessous de la dose létale chez les rongeurs, par voie intraveineuse. Ainsi une marge de sécurité plus raisonnable est obtenue pour la teneur en Kryptofix (pire des cas) du FluGlucoScan Injection fondée sur ces évaluations.

RÉFÉRENCES

1. Silberstein EB. Positron-Emitting Radiopharmaceuticals: How Safe Are They? *Cancer Biother Radiopharm* février 2001 ; 16(1):13-5.
2. The United States Pharmacopeia Convention, Inc. USPDI – Drug Advice for the Health Care Professional. Vol. 1. [monographie sur Internet]. Greenwood Village: Thomson Micromedex; 2003. [cité le 22 février 2007]. Disponible sur le site Web suivant : http://uspdi.micromedex.com/view_file.html?file=fludeoxyglucose.pdf&dir=v1/excluded
3. Pauwels EKJ, Sturm EJC, Bombardieri E, Cleton FJ, Stokkel MPM. Positron-emission tomography with [¹⁸F]Fluorodésoxyglucose: Part I. Biochemical uptake mechanism and its implication for clinical studies. *J Cancer Res Clin Oncol* octobre 2000 ; 126(10):549-59.
4. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan C-N, Wolf AP. Metabolic Trapping as a Principle of Radiopharmaceutical Design: Some Factors Responsible for the Biodistribution of [¹⁸F] 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose. *J Nucl Med* octobre 1978 ; 19(10):1154-61.
5. Gallagher BM, Ansari A, Atkins H, Casella V, Christman DR, Fowler JS, et al. Radiopharmaceuticals XXVII. ¹⁸F-Labeled 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose as a Radiopharmaceutical for Measuring Regional Myocardial Glucose Metabolism In Vivo: Tissue Distribution and Imaging Studies in Animals. *J Nucl Med* octobre 1977 ; 18(10):990-6.
6. Kearfott KJ, Elmaleh DR, Goodman M, Correia JA, Alpert NM, Ackerman RH, et al. Comparison of 2- and 3-18F-Fluoro-deoxy-D-glucose for Studies of Tissue Metabolism. *Int J Nucl Med Biol* 1984 ;11(1):15-22.
7. Bessell EM, Courtenay VD, Foster AB, Jones M, Westwood JH. Some *In Vivo* and *In Vitro* Antitumour Effects of the Deoxyfluoro-D-Glucopyranoses. *Eur J Cancer* juillet 1973 ; 9(7):463-70.
8. Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, et al. The [¹⁸F]Fluorodésoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Cir Res* janvier 1979 ; 44(1):127-37.
9. Som P, Atkins HL, Bandyopadhyay D, Fowler JS, MacGregor RR, Matsui K, et al. A Fluorinated Glucose Analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): Nontoxic Tracer for Rapid Tumor Detection. *J Nucl Med* juillet 1980 ; 21(7):670-5.
10. Baudot P, Jacque M, Robin M. Effect of a Diaza-Polyoxa-Macrobicyclic Complexing Agent on the Urinary Elimination of Lead in Lead-Poisoned Rats. *Toxicol Appl Pharmacol* juillet 1977 ; 41(1):113-8.
11. Bauman M, Schäffer E, Greim H. Short-term Studies with the Cryptating Agent Hexaoxa-diaza-bicyclo-hexacosane in Rats. *Arch Toxicol Suppl* 1984 ; Suppl 7:427-9.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

FluGlucoScan® Injection
¹⁸F-fluorodésoxyglucose, ¹⁸F-FDG

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de FluGlucoScan Injection et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de FluGlucoScan Injection. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

FluGlucoScan Injection est un médicament radioactif qui est utilisé en association avec la Tomographie par Émission de Positrons (TEP) pour aider votre médecin à évaluer votre cancer.

Les effets de ce médicament :

FluGlucoScan Injection est un sucre radioactif contenant un radio-isotope, Fluorine-18. Quand il est injecté dans une veine, il est dispersé dans votre corps. Les cellules cancéreuses nécessitent plus de sucre pour fonctionner. Par conséquent, FluGlucoScan Injection se concentrera dans ces dernières. Un test par scanner diagnostique, appelé scanner TEP, utilise l'isotope radioactif dans le FluGlucoScan Injection pour émettre les images du corps entier. Ces images peuvent aider votre médecin à détecter la présence et l'emplacement de cellules cancéreuses dans votre corps.

Les circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

FluGlucoScan Injection ne devrait pas être utilisé en cas :

- de grossesse ou d'allaitement
- d'allergie à l'un des composants de FluGlucoScan Injection
- de diabète avec des taux de glycémie incontrôlés

L'ingrédient médicamenteux est :

F-18 Fluorodésoxyglucose (une forme radioactive de sucre)

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Tampon citrate, chlorure de sodium (sel) et eau

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- **Puisque FluGlucoScan Injection est un produit radiopharmaceutique, il ne doit être utilisé que par des professionnels de la santé adéquatement qualifiés en ce qui a trait au recours à des substances réglementées radioactives chez l'homme.**
- **FluGlucoScan Injection ne doit pas être administré aux femmes**

enceintes à moins que les avantages du traitement ne soient jugés comme l'emportant sur les dangers possibles pour le fœtus.

- **FluGlucoScan Injection peut passer dans le lait maternel délivré à votre enfant. Pour éviter l'exposition inutile de votre bébé à l'irradiation, l'allaitement doit être substitué par un allaitement artificiel pour une période de 24 heures suivant le scanner TEP.**

AVANT de recevoir FluGlucoScan Injection, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous avez n'importe quelle allergie à FluGlucoScan Injection ou à ses ingrédients.
- vous êtes diabétique, puisqu'il sera peut-être nécessaire d'évaluer vos taux de glycémie avant un scanner TEP avec FluGlucoScan Injection.
- vous êtes enceinte ou vous pensez que vous pouvez l'être.
- vous allaitez votre bébé.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Des interactions entre le FluGlucoScan Injection et d'autres médicaments, des herbes médicinales et des produits alimentaires ou de la nourriture n'ont pas été établies.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Le produit (FluGlucoScan Injection) doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté en ce qui concerne l'utilisation de substances radiopharmaceutiques.

Les malades diabétiques doivent s'assurer que leurs taux de glycémie sont stables le jour précédent et le jour du scanner TEP avec FluGlucoScan Injection.

Il peut vous être demandé de ne rien manger ni boire, sauf de l'eau, au cours des quatre heures précédant votre scanner TEP planifié avec FluGlucoScan Injection.

Pour diminuer l'exposition à l'irradiation de votre vessie, vous devriez boire assez d'eau et uriner aussi souvent que possible une fois le scanner TEP terminé.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Aucun effet secondaire n'a été associé à l'usage de FluGlucoScan Injection lors des essais cliniques.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Il n'y a pas d'effets secondaires graves connus associés à FluGlucoScan Injection. Si vous éprouvez des symptômes curieux ou des réactions allergiques (démangeaisons, éruption, urticaire, palpitations, nausée ou vomissement), veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout soupçon de réaction indésirable lors de l'utilisation de produits de santé au programme Canada Vigilance par un des trois moyens suivants :

1. Signaler en ligne au www.healthcanada.gc.ca/medeffect
2. Composer le numéro sans frais 1-866-234-2345
3. Remplir le Formulaire de déclaration des effets indésirables de Canada Vigilance et :

L'envoyer sans frais par télécopieur au 1-866- 678-6789
Le poster à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701D
Ottawa Ontario K1A 0K9

Étiquettes port payé, le Formulaire de déclaration des effets indésirables de Canada Vigilance et les directives de signalement de réactions indésirables se trouvent sur le site Web de MedEffect™ Canada au www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la gestion des effets indésirables, veuillez consulter votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance n'offre aucun avis médical.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.fluglucoscan.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Alberta Health Services, au :
1-780-432-8970

Alberta Health Services a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 25 novembre 2013