

Specifický léčebný program
**Diagnostika nádorových onemocnění s využitím zobrazení
estrogenových receptorů pomocí 18F-FES**

Informace pro zdravotnické pracovníky

Předkladatel	RadioMedic s.r.o. Husinec-Řež 289, 250 68 Řež Česká republika
Název přípravku	18F-FES
Léčivá látka	Fluoroestradiolum (¹⁸ F)
Plné označení přípravku	18F-FES 1-8 GBq injekční roztok
Datum vydání	23.10.2023
Verze	1.3
Osoba odpovědná za kontrolu průběhu	Ing. Veronika Kocurová, Ph.D.
Pracoviště, na kterých bude SpLP probíhat	Kliniky (oddělení) nukleární medicíny poskytovatelů zdravotních služeb formou ambulantní nebo lůžkové péče s přístrojovým vybavením pro PET, PET/CT nebo PET/MRI zobrazení.

Informace pro zdravotnické pracovníky

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

18F-FES 1-8 GBq injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka

Fluoroestradiolum (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 záchytem elektronu (3%) na stabilní kyslík-18. Pozitron zaniká anihilací za emise dvou fotonů gama s energií 511 keV (194 %), vzájemně opačně orientovaných.

Pomocné látky se známým účinkem:

Přípravek obsahuje maximálně 80 mg ethanolu v jednom mililitru.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý nebo slabě žlutý roztok, prostý částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

18F-FES je radiofarmakum, které se používá při diagnostických zobrazovacích metodách v onkologii. Využívá se k *in-vivo* stanovení míry exprese a vazebných vlastností estrogenových receptorů (ER) pomocí pozitronové emisní tomografie (PET).

Vyšetření pomocí 18F-FES/PET je možno provést u karcinomu prsu:

- pro staging a restaging ER pozitivního karcinomu prsu,
- k predikci odpovědi pacienta na endokrinní léčbu,
- ke stanovení heterogenity exprese estrogenových receptorů u primárního nádoru a jeho metastáz.

Indikace vyšetření musí být schválena multidisciplinárním týmem zaměřeným na karcinom prsu v rámci Komplexního onkologického centra. Je nutné zohlednit eventuální nutnost vysazení antiestrogenní léčby.

Toto neinvazivní vyšetření umožňuje vizualizovat a nalézt nádory s expresí estrogenových receptorů v celém těle bez nutnosti biopsie.

Vzhledem k možné heterogenitě nádorů je nezanedbatelnou výhodou PET zobrazení stanovení míry exprese estrogenových receptorů v celém objemu nádoru a vyhodnocení biologické aktivity receptorů při diagnostice nádorů i odpovědi na léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučená aplikovaná aktivita 18F-FES pro dospělé je 140 – 280 MBq, průměrně 220 MBq pro 70 kg pacienta. Dávku je třeba upravit v závislosti na tělesné hmotnosti, na typu použité zobrazovací techniky, klinické potřebě a stavu pacienta. Přípravek se podává přímou intravenózní injekcí.

Porucha funkce ledvin a jater

U těchto pacientů existuje možnost zvýšené radiační zátěže, proto je třeba pečlivě zvážit dávku aktivity, která má být podána.

Pediatrická populace

18F-FES není určen k aplikaci pediatrickým pacientům.

Způsob podání

18F-FES je aplikován přímou intravenózní injekcí.

Aplikace je jednorázová.

Maximální aplikovatelný objem je 5 ml.

Aktivita 18F-FES 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.

Pokyny k ředění léčiva před podáním a ke způsobu přípravy léčiva před podáním viz bod 12.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Absolutní kontraindikací je těhotenství.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Možnost výskytu hypersenzitivních nebo anafylaktických reakcí

Pokud dojde k hypersenzitivní nebo anafylaktické reakci, musí být podávání přípravku okamžitě přerušeno a pokud je to nutné, má být zahájena nitrožilní léčba. Aby bylo možné v případě potřeby okamžitě zakročit, musí být k dispozici potřebné léčivé přípravky a vybavení jako je endotracheální trubice a přístroj pro umělou plicní ventilaci.

Individuální zdůvodnění poměru přínos/riziko

U každého pacienta musí být vystavení ionizujícímu záření odůvodnitelné očekávaným diagnostickým přínosem a musí být provedeno s nejnižší rozumně dosažitelnou hodnotou aplikované aktivity, která ještě zaručí získání požadované diagnostické informace.

Porucha funkce ledvin a jater

U pacientů s jaterní a renální insuficiencí je třeba pečlivě zvážit poměr přínosu a rizik, protože u těchto pacientů je možná zvýšená radiační expozice. Fluorestradiol (¹⁸F) je primárně vylučován hepatobiliárním systémem a pacienti s poškozením jater a ledvin jsou potenciálně více vystaveni radioaktivnímu záření.

Pediatrická populace

18F-FES není určen k aplikaci pediatrickým pacientům.

Příprava pacienta

Aplikace je jednorázová.

Pacient nemusí být na lačno. Pacient musí být instruován, aby před a po vyšetření zvýšil příjem tekutin a často močil pro snížení radiační zátěže močových cest lepší kvalitou snímků; pokud není ošetřujícím lékařem nařízena restrikce tekutin. Těsně před snímkováním se pacient vymočí.

Doporučený čas pro snímání pacienta je 60-80 min od aplikace přípravku 18F-FES, pro optimální kvalitu snímku lze čas upravit dle dostupného vybavení, stavu pacienta a vlastností nádorové tkáně v rozmezí 30-120 min. Snímkování PET kamerou trvá 20 až 30 minut.

Interpretace PET vyšetření s fluorestradiolem (¹⁸F)

Ve všech případech by vyšetření mělo být interpretováno podle indikace a individuálních klinických parametrů. Obecně jsou všechny léze vykazující vyšší vazbu 18F-FES než vaskulární pozadí považovány za ER pozitivní. Prahová hodnota, na základě které lze predikovat účinnost endokrinní terapie, odpovídá SUV > 1,5.

Vyšetření pomocí 18F-FES PET nelze použít k stanovení přítomnosti jiných typů receptorů jako např. HER2 nebo PR.

Po proceduře

Je doporučeno, aby se pacienti v prvních 12 hodinách po podání injekce vyhýbali přímému kontaktu s malými dětmi a těhotnými ženami.

Zvláštní upozornění

Léčivý přípravek 18F-FES obsahuje až 400 mg ethanolu v maximální aplikovatelné dávce (5 ml), což odpovídá 80 mg/ml (8 % w/v). Množství alkoholu v maximální dávce tohoto léčivého přípravku odpovídá 10 ml piva nebo 4 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Systémová endokrinní terapie, zejména léčiva ze skupiny antiestrogenů jako tamoxifen a fulvestrant blokuje estrogenové receptory a snižují příjem 18F-FES.

PET zobrazení pomocí 18F-FES provádějte optimálně před zahájením systémové endokrinní terapie.

Inhibitory aromatáz (anastrozol, letrozol a exemestan) nemají vliv na příjem a detekci estrogenových receptorů pomocí 18F-FES.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Je-li plánováno podat radiofarmaka ženě schopné otěhotnět, je důležité stanovit, jestli je či není těhotná. Každá žena, které vynechala menstruaci, má být považována za těhotnou, dokud se neprokáže opak. Při pochybnostech týkajících se případného těhotenství (při vynechané menstruaci, jestliže je menstruace velmi nepravidelná atd.), se mají pacientce nabídnout alternativní techniky, které nepoužívají ionizující záření (pokud jsou k dispozici).

Těhotenství

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

Použití 18F-FES v těhotenství není schváleno (viz bod 4.3).

Kojení

Před aplikací přípravku 18F-FES 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-FES nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky nebyly popsány.

Vzhledem k velmi 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

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili neočekávané nežádoucí účinky, očekávané závažné nežádoucí účinky a závažné neočekávané nežádoucí účinky s poznámkou „SpLP“ či „LP schválen v SpLP“ na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Žádáme dále zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoliv podezření na nežádoucí účinek také přímo na farmakovigilanční kontakty předkladatele RadioMedic s.r.o. nebo 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: +420 720 067 534

osoba odpovědná za kontrolu průběhu 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-FES se doporučuje minimalizovat ozáření zvýšením diurézy a častým močením.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: detekce nádorů, jiná diagnostická radiofarmaka
ATC kód: V09IX11

Fluorestradiol (¹⁸F) je radioaktivně značený analog estradiolu, ženského pohlavního hormonu ze skupiny estrogenů. Estrogeny patří do skupiny steroidních hormonů, které hrají velmi důležitou roli v řadě fyziologických dějů.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku fluorestradiolu (^{18}F) je shodný s fyziologicky se vyskytujícím hormonem estradiolem. Fluorestradiol (^{18}F) se váže na estrogenové receptory sensitivních buněk a umožňuje tak identifikaci a staging ER pozitivního karcinomu prsu a jeho metastáz.

Při chemických koncentracích použitých pro diagnostická vyšetření, nevykazuje fluorestradiol (^{18}F) žádnou farmakodynamickou aktivitu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Fluorestradiol (^{18}F) detekuje přítomnost funkčních estrogenových receptorů v normální a nádorové tkáni. Na základě vysoké strukturní podobnosti s fyziologickým hormonem estradiolem vykazuje řada biochemických a farmakokinetických charakteristik obou molekul významnou shodu.

Distribuce

Fluorestradiol (^{18}F) představuje lipofilní molekulu, která prostupuje do buněk cytoplazmatickou membránou procesem volné difúze a to včetně hematoencefalické bariéry. V cytosolu buňky se následně váže na jaderný estrogenový receptor (ER). Estradiol cirkulující v krvi je z velké části (95 %) vázán na plazmatické proteiny SHBG (sex hormon-binding globulin) a albumin. Pouze malá část estradiolu se vyskytuje v plazmě ve volné (nenavázané) formě.

Metabolismus

Fluorestradiol (^{18}F) je metabolizován v játrech. Po 20 min od aplikace se v krvi vyskytuje pouze 20% aktivity ve formě nemetabolizovaného fluorestradiolu (^{18}F). Po 2 hodinách od aplikace je hladina cirkulujícího fluorestradiolu (^{18}F) menší než 5 % maximální koncentrace. Vazba na kyselinu glukuronovou a tvorba sulfátových konjugátů na hydroxylových místech je důležitou cestou metabolismu fluorestradiolu (^{18}F) a vede k vylučování do žluče.

Eliminace

Metabolity fluorestradiolu (^{18}F) vylučované játry do žluče jsou účinně reabsorbovány v tenkém střevě do enterohepatálního oběhu. Exkrece těchto metabolitů probíhá následně renální cestou. Pouze velmi malá část radioaktivity prochází do tlustého střeva a je vyloučena stolicí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k velmi malé celkové podané dávce a vzhledem k mechanismu účinku 18F-FES jsou toxicita i farmakokinetické interakce s jinými léčivými přípravky velmi nepravděpodobné. Toxikologické studie provedené na potkaních neodhalily žádné známky toxicity při doporučených aplikovaných dávkách. Nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie ani studie karcinogenity, protože léčivý přípravek je určen k jednorázovému podání.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

voda pro injekci
dihydrát natrium-citrátu
kyselina askorbová
hydroxid sodný
ethanol
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. SPECIFICKÝ LÉČEBNÝ PROGRAM

Použití léčivého přípravku bylo schváleno Ministerstvem zdravotnictví České republiky v rámci specifického léčebného programu (podle § 49 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů).

9. DOZIMETRIE

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

Energie E_{gama} = 511 keV

Poločas rozpadu ^{18}F = 110 min

Orgán	Ekvivalentní dávka* [mGy/MBq]	Ekvivalentní dávka [mGy/280MBq]
nadledviny	0,023	6,44
mozek	0,001	0,28
prsa	0,009	2,52
žlučník	0,102	28,56
tlusté střevo – dolní část	0,012	3,36
tenké střevo	0,027	7,56
žaludek	0,014	3,92
tlusté střevo – horní část	0,030	8,40
srdce	0,026	7,28
ledviny	0,035	9,80
játra	0,126	35,28
plíce	0,017	4,76
sval	0,021	5,88
vaječníky	0,018	5,04
slinivka břišní	0,023	6,44
červená kostní dřeň	0,013	3,64
povrch kosti	0,014	3,92
kůže	0,005	1,40
slezina	0,015	4,20
varlata	0,012	3,36
brzlík	0,014	3,92
štítná žláza	0,012	3,36
stěna močového měchýře	0,050	14,00
děloha	0,039	10,92
oční čočka	0,009	2,52
Efektivní dávka [mSv/MBq]	0,022	6,16

*Zdroj: Mankoff A.et al. [¹⁸F]Fluoroestradiol Radiation Dosimetry in Human PET Study. J Nucl Med 2001; 42: 679-684.

Efektivní dávka vyplývající z podání maximální doporučené aktivity 280 MBq fluorestradiolu (¹⁸F) dospělému pacientovi o hmotnosti 70 kg je přibližně 6,2 mSv.

Při podané maximální aktivitě 280 MBq jsou radiační dávky pro kritické orgány:
játra - 35 mGy, žlučník – 29 mGy, stěna močového měchýře – 14 mGy, děloha - 11 mGy.

10. 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.