

## MONOGRAPHIE DU PRODUIT

$^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG)

Solution parentérale, >0.5 GBq/flacon

Radiopharmaceutique à visée diagnostique

ISOLOGIC Radiopharmaceutiques Novateurs  
1855 32<sup>nd</sup> Avenue, Lachine, Québec H8T 3J1

Date de préparation:  
12 décembre, 2016

**Table des Matières**

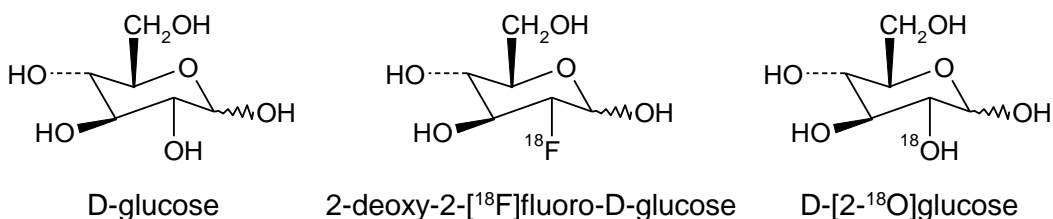
<b>PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION .....	3
Caractéristiques physiques .....	3
Irradiation externe.....	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	4
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
Généralités.....	5
Carcinogénèse et mutagénèse.....	5
Contamination .....	5
Endocrinien/métabolisme .....	6
Populations et conditions particulières .....	6
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	7
Considérations posologiques.....	7
Posologie.....	8
Administration.....	8
Acquisition et interprétation des images .....	8
Instructions pour la préparation et l'utilisation .....	8
Directives pour le contrôle de la qualité .....	9
DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS.....	9
SURDOSAGE .....	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	10
Mode d'action .....	10
Pharmacodynamique .....	10
Pharmacocinétique.....	10
Populations et conditions particulières .....	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	11
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	11
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	11
 <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	 <b>12</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	12
Substance pharmaceutique.....	12
Caractéristiques du produit .....	12
ESSAIS CLINIQUES.....	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	13
TOXICOLOGIE .....	14
RÉFÉRENCES .....	14
 <b>PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	 <b>15</b>

**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/mL dans un volume maximal de 30 mL	Aucun

Le Fludéoxyglucose <sup>18</sup>F est un radiopharmaceutique émetteur de positron utilisé conjointement à la Tomographie par Émission de Positron (TEP) pour l'évaluation des anomalies du métabolisme du glucose.

L'ingrédient actif 2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucose, sous forme abrégée <sup>18</sup>F-FDG, diffère du glucose par la présence à la position 2 d'un atome de fluor radioactif (<sup>18</sup>F). L'atome <sup>18</sup>F décroît en <sup>18</sup>O, convertissant ainsi la molécule en D-[2-<sup>18</sup>O]glucose, un isotopologue du glucose.

**DESCRIPTION****Caractéristiques physiques**

Le Fluor <sup>18</sup>F décroît par émission de positron ( $\beta^+$ ) et a une demi-vie de 109.7 minutes. Les fractions résiduelles de radioactivité à différents intervalles de temps après l'heure de calibration sont présentées au Tableau 1.

**Tableau 1. Décroissance radioactive du Fluor <sup>18</sup>F**

Temps après Calibration	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min	90 min	120 min	150 min	180 min	210 min	240 min
Fraction résiduelle	91%	83%	75%	68%	62%	57%	47%	39%	32%	27%	22%

Le photon principal utile pour la mise en image à visée diagnostique est le photon gamma de 511 keV, résultat de l'interaction du positron émis, avec un électron (Tableau 2).

**Tableau 2. Données principales sur l'émission de rayonnements du Fluor <sup>18</sup>F**

<i>Rayonnement</i>	<i>Photons par désintégration</i>	<i>Énergie moyenne</i>
Positron (β <sup>+</sup> )	96.73	249.8 keV
Gamma (±)	193.46	511.0 keV

**Irradiation externe**

La constante spécifique de rayonnement gamma pour le Fluor est 6.0 R/hr/mCi à 1 cm. La couche de demi-atténuation du plomb (Pb) est de 4.1 mm (et 3.4 cm pour le béton). Une gamme de valeurs en ce qui concerne l'atténuation relative du rayonnement émis par ce radionucléide au moyen de l'interposition de diverses épaisseurs de Pb est indiquée dans le tableau 3.

**Tableau 3. Facteur d'atténuation du rayonnement de 511 keV par un blindage de plomb**

<i>mm Pb</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20	30
Transmission	0.89	0.79	0.69	0.60	0.52	0.45	0.39	0.34	0.29	0.25	0.18	0.13	0.10	0.07	0.05	0.01

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

Comme agent radioactif utilisé avec la TEP, le <sup>18</sup>F-FDG est indiqué chez les patients ayant ou avec suspicion d'anomalies détectées par d'autres modalités diagnostiques, pour l'évaluation du métabolisme anormal du glucose afin d'aider dans :

- la caractérisation des nodules pulmonaires solitaires
- la détermination des stades d'évolution du cancer pulmonaire
- la détection des récurrences de cancer pulmonaire
- la surveillance de la réponse au traitement du cancer pulmonaire

La captation du FDG n'est pas spécifique aux cellules cancéreuses. Une captation faussement positive peut survenir dans une région métaboliquement très active, telle une infection, inflammation, réaction granulomateuse et réparation tissulaire. Une captation faussement négative peut survenir dans les cas de tumeurs malignes avec activité glycolytique abaissée, dans les petites tumeurs et chez les patients hyperglycémiques. (*Voir Posologie et Administration, Interprétation des images*)

**CONTRE-INDICATIONS**

<sup>18</sup>F-FDG ne doit pas être administré au patient avec hypersensibilité au <sup>18</sup>F.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions

Le <sup>18</sup>F-FDG doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation de substances radiopharmaceutiques.

<sup>18</sup>F-FDG ne doit pas être administré aux femmes enceintes à moins que l'on considère que les bénéfices recueillis surpassent le risque potentiel pour le fœtus.

Il n'existe qu'une petite excrétion du <sup>18</sup>F-FDG dans le lait maternel, par contre, l'on dénote dans les glandes mammaires de la femme qui allaite, une captation importante du <sup>18</sup>F-FDG. Lorsque l'évaluation du ratio risque/bénéfice supporte l'utilisation du <sup>18</sup>F-FDG chez la femme qui allaite, l'allaitement devrait être cessé, et les contacts étroits entre l'enfant et sa mère évités pour une période de 12 heures suivant l'étude de la TEP.

### Généralités

Les précautions reliées à la manipulation de matériel radioactif doivent être observées lors de la manipulation et l'utilisation de ce produit incluant les précautions concernant le patient radioactif. Seuls les travailleurs de la santé habilités et qualifiés à utiliser les substances radioactives sous prescription chez l'humain doivent utiliser les radiopharmaceutiques.

Le produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans 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.

### Carcinogénèse et mutagénèse

Aucune étude avec injection de <sup>18</sup>F-FDG n'a été menée afin d'évaluer le potentiel carcinogène, mutagène ou l'effet du produit sur la fertilité (voir aussi *Femme enceinte*, ci-dessous)

### Contamination

Les mesures suivantes devraient être observées jusqu'à 12 heures après l'administration du <sup>18</sup>F-FDG : la toilette doit être privilégiée à l'urinoir portable, la cuvette de la toilette devrait être rincée à plusieurs reprises après utilisation.

Certaines précautions doivent être prises suivant l'administration du <sup>18</sup>F-FDG aux patients incontinents, telle la cathétérisation vésicale afin de minimiser le risque de contamination radioactive sur les vêtements, la lingerie et l'environnement du patient.

### **Endocrinien/métabolisme**

L'utilisation du <sup>18</sup>F-FDG chez le diabétique ou hyperglycémique n'a pas été bien étudiée. Il est recommandé que les études au <sup>18</sup>F-FDG soient effectuées chez les patients présentant une glycémie normale. Le transport du <sup>18</sup>F-FDG dans la cellule peut être affecté par le jeûne ou une modification du niveau de glucose sanguin associée au diabète mellitus. Les patients diabétiques peuvent nécessiter une stabilisation du niveau de glucose sanguin le jour avant ou la journée même de l'administration du <sup>18</sup>F-FDG.

### **Populations et conditions particulières**

**Femmes enceintes:** Les examens effectués à l'aide de radiopharmaceutiques, spécialement ceux de nature élective pour les femmes en âge de procréer devraient être effectués, idéalement, pendant les premiers dix jours suivant le début des menstruations.

Étant donné l'absence d'études appropriées sur la reproduction chez l'animal en vue de déterminer si ce médicament a une action sur la fertilité chez l'homme ou la femme, ou s'il y a un potentiel tératogène ou entraînant des effets indésirables sur le fœtus, cet agent radiopharmaceutique ne doit pas être administré chez les femmes enceintes, à moins que l'on considère que le bénéfice potentiel surpasse le risque potentiel au fœtus.

La dose d'irradiation reçue par le fœtus, provenant d'une injection à la mère de 455 MBq, s'élève à 10 mGy (7.5 MBq/kg pour une femme de 60 kg). Ce niveau de radiation peut augmenter le risque de leucémie et autres cancers de 40% <sup>1</sup>. L'utilisation de dose plus basse de <sup>18</sup>F-FDG, une hydratation et une miction fréquente de la mère peuvent réduire la dose de radiation au fœtus.

**Femmes qui allaitent :** Il n'existe qu'une petite excrétion du <sup>18</sup>F-FDG dans le lait maternel; par contre, l'on dénote dans les glandes mammaires de la femme qui allaite, une captation importante du <sup>18</sup>F-FDG <sup>2</sup>.

Une dose plus élevée de radiation est absorbée par le nourrisson dû à la proximité du sein de la mère plus que par l'ingestion du lait maternel radioactif. L'arrêt de l'allaitement n'est pas nécessaire après l'administration du <sup>18</sup>F-FDG, mais les contacts étroits avec la mère devraient être évités. L'extraction du lait maternel et l'allaitement subséquent à la bouteille par une tierce personne, peuvent aider à réduire la dose d'exposition au nourrisson.

**Usage pédiatrique:** L'innocuité et l'efficacité du <sup>18</sup>F-FDG injectable sous l'indication approuvée, n'ont pas été établies dans la population pédiatrique. Le <sup>18</sup>F-FDG a été utilisé de façon sécuritaire et efficace chez le patient pédiatrique pour l'identification des régions du métabolisme du glucose anormal associé à un foyer de crise épileptique.

**Gériatrie:** Les patients gériatriques ont été inclus dans l'étude démontrant l'innocuité et l'efficacité du <sup>18</sup>F-FDG avec l'indication approuvée. Il n'y a pas de limitation connue à l'utilisation clinique du <sup>18</sup>F-FDG injectable chez le patient gériatrique.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables à un médicament**

Une revue systématique de la littérature écrite, de documents source de références disponibles publiquement et de système d'information sur les effets indésirables des médicaments a indiqué qu'aucun effet indésirable n'a été rapporté pour le <sup>18</sup>F-FDG .

Dans une grande étude publiée, incluant plus de 22 centres de la TEP, aucun effet indésirable aux agents radiopharmaceutiques émetteurs de positron, principalement le <sup>18</sup>F-FDG n'a été rapporté rétrospectivement pour 33 295 doses et prospectivement pour 47 876 doses <sup>1</sup>.

### **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.

Selon une étude clinique prospective de 7 710 patients, aucun effet indésirable attribuable au <sup>18</sup>F-FDG n'a été rapporté.

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

Non applicable.

### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

Non applicable.

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

Non applicable.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Aucune interaction médicamenteuse avec d'autres drogues, nourritures, herbes médicinales et analyses de laboratoires n'a pu être établie.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Les patients devraient être à jeun au moins 4 heures avant l'administration du médicament. La glycémie du patient devrait être évaluée. La glycémie doit être ajustée à un niveau normal dans le cas de patient hyperglycémique.

Les patients devraient être bien hydratés et devraient boire fréquemment de façon à encourager une miction fréquente, surtout immédiatement avant et après l'imagerie TEP.

Les patients devraient éviter toute activité physique exténuante avant l'examen de la TEP et demeurer au repos entre l'injection et la mise en image.

### **Posologie**

La posologie optimale du  $^{18}\text{F}$ -FDG n'a pas été évaluée de façon systématique et peut varier selon les caméras utilisées, le délai entre l'injection et la mise en image et la condition du patient. La posologie habituelle recommandée est de 7.5 MBq/kg (370 à 740 MBq).

### **Administration**

On doit mesurer la dose destinée au patient à l'aide d'un système de calibrage radioactif approprié avant de la lui administrer. L'injection intraveineuse du  $^{18}\text{F}$ -FDG doit être effectuée dans le bras contra-latéral à la lésion suspectée.

### **Acquisition et interprétation des images**

Le choix du protocole d'acquisition des images dépend de la question clinique posée et de l'équipement utilisé. Le temps post injection optimal pour la mise en image n'a pas été investigué de façon systématique, mais en général, les images sont acquises 30-60 minutes après l'administration du  $^{18}\text{F}$ -FDG, mais des délais plus longs sont aussi fréquemment utilisés.

Seulement les médecins spécialistes en médecine nucléaire expérimentés, qui sont familiers avec la biodistribution humaine normale et anormale, ainsi qu'avec les variantes anatomiques du  $^{18}\text{F}$ -FDG devraient interpréter les images TEP du  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Les médecins devraient s'assurer de connaître l'information touchant la préparation du patient (à savoir, les marges acceptables du taux de glycémie du patient, son état d'anxiété avancé), l'historique médicale pertinente du patient (problèmes de santé, récentes chirurgies ou traitements de radiothérapie, l'état menstruel et de lactation).

La captation du FDG n'est pas spécifique aux cellules cancéreuses. Une captation faussement positive peut survenir dans une région métaboliquement très active, telle une infection (infections à mycobactéries, fongiques ou bactériennes), lors de réaction inflammatoire et surtout granulomateuse (bronchectasie, sarcoïdose, pleurodèse, site de traitement de radiothérapie et athérome actif) et réparation tissulaire (suite à une chirurgie ou trauma).

Des captations faussement négatives peuvent survenir et ont été rapportées dans les cas de tumeurs malignes avec activité glycolytique abaissée (i.e. adénomes bronchiolo-alvéolaires, mucineux et carcinomes lobulaires; tumeurs carcinoïdes, et fibroadénomes) et dans les petites tumeurs (< 1 cm). La captation du  $^{18}\text{F}$ -FDG peut être affectée par une glycémie élevée et interférer avec la captation cellulaire tumorale et produire un résultat faussement négatif.

### **Instructions pour la préparation et l'utilisation**

Le contenu du flacon est stérile et apyrogène. Il est essentiel de suivre les directives de préparation soigneusement et d'utiliser une technique d'asepsie rigoureuse lors de l'utilisation du  $^{18}\text{F}$ -FDG. En plus d'utiliser une technique aseptique, l'utilisateur doit porter des gants imperméables pendant toute la procédure de préparation. Aussi, l'utilisateur doit effectuer toutes les manipulations de solution radioactive



derrière un écran de protection et utiliser une gaine plombée et un contenant plombé adéquats pour contenir l'agent radioactif.

### **Directives pour le contrôle de la qualité**

Les contrôles de qualité sont effectués avant la mise en circulation du <sup>18</sup>F-FDG.

### **DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS**

Les équivalents de doses effectifs ont été calculés conformément à la norme CIPR 80 et ont donné une valeur de 10.5 mSv pour l'administration d'une dose de 555 MBq de <sup>18</sup>F-FDG. Le calcul de dose au corps entier a été effectué à l'aide de la méthode standard MIRD et est de 6.7 mGy.

Le calcul de l'estimation de la dose de radiation absorbée aux organes cibles effectué à l'aide de la méthode standard MIRD pour une dose de 555 MBq de <sup>18</sup>F-FDG pour la vessie, le cœur et le cerveau, s'élève à 41 mGy, 38 mGy, and 26 mGy respectivement.

L'estimation de la dose de radiation absorbée pour les différents organes cibles est indiquée dans le tableau 4.

**Tableau 4. Estimation de la dose de radiation absorbée après injection de <sup>18</sup>FDG**

Organe cible	mGy/MBq	rad/mCi
Cerveau	0.046 ±	0.170 ±
	0.012	0.044
Paroi cardiaque	0.068 ±	0.250 ±
	0.036	0.130
Rein	0.021 ±	0.078 ±
	0.0059	0.022
Foie	0.024 ±	0.088 ±
	0.0085	0.031
Poumons	0.015 ±	0.056 ±
	0.0084	0.031
Pancréas	0.014 ±	0.052 ±
	0.0016	0.0060
Moelle rouge	0.011 ±	0.040 ±
	0.0017	0.0062
Rate	0.015 ±	0.056 ±
	0.0021	0.0078
Paroi vésicale	0.073 ±	0.270 ±
	0.042	0.160
Ovaires	0.011 ±	0.041 ±
	0.0015	0.0055
Testicules	0.011 ±	0.041 ±
	0.0016	0.0057
Corps entier	0.012 ±	0.043 ±
	0.00077	0.0023

Estimation de Dose selon MIRD Rapport No. 19<sup>1</sup>

La dose fœtale estimée est de  $2.2 \times 10^{-2}$  mGy/MBq au début et à 3 mois de gestation, et de  $1.7 \times 10^{-2}$  mGy/MBq à 6 et 9 mois de gestation<sup>2</sup>.

## **SURDOSAGE**

Il n'existe pas de cas connu de surdosage suite à l'administration de  $^{18}\text{F}$ -FDG. Dans le cas d'un surdosage, le patient doit être surveillé et pris en charge selon sa condition clinique.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le  $^{18}\text{F}$ -FDG est transporté de façon similaire au glucose sanguin vers les différents tissus où il sera phosphorylé par l'hexokinase en  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-phosphate. Le  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-phosphate n'étant pas un substrat subséquent de la glycolyse et ayant une perméabilité membranaire très basse, se retrouvera emprisonné dans les tissus en proportion avec le taux de glycolyse ou d'utilisation du glucose dans ce tissu. La mise en image par la tomographie d'émission de positron (TEP) tire profit de la désintégration du positron  $^{18}\text{F}$  afin d'identifier les tissus qui présentent une accumulation anormale de l'isotope.

Les cellules cancéreuses sont généralement caractérisées par un métabolisme du glucose accru, partiellement dû à (1) une augmentation des transporteurs de glucose, (2) une augmentation du taux de phosphorylation, (3) une réduction de l'activité de la phosphatase ou, (4) une altération active de l'équilibre de tous ces processus. Cependant, le métabolisme du glucose des cellules cancéreuses représenté par l'accumulation du  $^{18}\text{F}$ -FDG montre une variabilité considérable. Dépendamment du type de cellule, du stade et de sa localisation, l'accumulation du  $^{18}\text{F}$ -FDG peut être augmentée, normale ou abaissée. Aussi, les cellules inflammatoires peuvent avoir la même variabilité de captation du  $^{18}\text{F}$ -FDG.

### **Pharmacodynamique**

Aux concentrations utilisées pour les examens à visée diagnostique, le  $^{18}\text{F}$ -FDG n'a pas d'effet pharmacodynamique.

### **Pharmacocinétique**

#### **Distribution:**

Le  $^{18}\text{F}$ -FDG est distribué dans le corps entier suivant l'administration intraveineuse et un équilibre rapide s'effectue entre le plasma et les érythrocytes<sup>3</sup>. L'on retrouve la captation la plus élevée dans le cerveau, le cœur et le foie. L'on retrouve 3.9% de l'activité injectée dans le cerveau 33 minutes après administration du  $^{18}\text{F}$ -FDG<sup>4</sup> et 6.9% de l'activité cumulative<sup>5</sup>. Les autres activités cumulatives sont : la vessie, 6.3%; le foie, 4.4%; le cœur, 3.3%; les reins, 1.3%; les poumons, 0.9%; la rate, 0.4% et le pancréas, 0.3%. Basé sur ces résultats, l'activité cumulative a été estimée pour la moelle rouge à 1.7%, les testicules, 0.4% et les ovaires, 0.01%. La majorité de la captation du  $^{18}\text{F}$ -FDG à 90 minutes se retrouve dans des tissus autres que le sang, cerveau, cœur et foie. La captation des autres tissus (probablement le squelette et les intestins) devient plus importante avec le temps et compte pour approximativement plus de 75% de l'activité cumulative.

La durée de séjour moyenne calculée à partir des données chez l'humain est pour le plasma,  $0.17 \pm 0.06$ ; érythrocytes  $0.10 \pm 0.03$ ; cœur,  $0.13 \pm 0.06$ ; poumons,  $0.08 \pm 0.03$ ; foie,  $0.16 \pm 0.06$ , cerveau entier,  $0.24 \pm 0.09$ ; et vessie,  $0.04 \pm 0.017$ , avec miction à 0.5, 1, 2, et puis aux 2 heures. La durée de séjour moyenne pour le corps entier est de  $2.41 \pm 0.09$ .

**Métabolisme:**

Le  $^{18}\text{F}$ -FDG est phosphorylé en  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-phosphate par l'hexokinase, sans que nul métabolisme subséquent ne prenne place.

**Excrétion:**

Le  $^{18}\text{F}$ -FDG est principalement excrété, sans modification de sa forme, dans les urines et approximativement 20% de la dose se retrouve dans les urines dans les deux premières heures suivant son administration.

**Populations et conditions particulières**

Aucune donnée disponible.

**ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Le flacon de  $^{18}\text{F}$ -FDG injectable doit être entreposé debout dans un contenant plombé dans une pièce à température contrôlée. Le  $^{18}\text{F}$ -FDG doit être utilisé à l'intérieur de 12 heures après l'heure de fin de synthèse.

**INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Comme pour tout autre matériel radioactif, les précautions d'usage doivent être suivies afin de minimiser l'exposition du patient aux rayonnements (conforme à une prise en charge appropriée du patient) et aussi afin de réduire l'exposition des travailleurs.

Les agents radiopharmaceutiques doivent être utilisés par et sous le contrôle d'un médecin spécialiste qualifié. Celui-ci doit être habilité à utiliser et manipuler les radionucléides. Son expérience et sa formation doivent être reconnues par les instances gouvernementales appropriées, autorisées à émettre un permis d'utilisation des radionucléides.

**FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

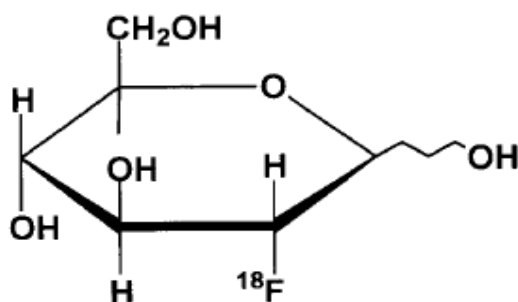
Le  $^{18}\text{F}$ -FDG injectable est fourni dans un flacon de verre multi-dose, à embout fermé de 30 ml contenant au moins 0.5 GBq (13.5 mCi) de 2-deoxy-2- $^{18}\text{F}$ fluoro-D-glucose sans entraîneur ajouté, dans un volume maximal de 30 ml.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	Fludeoxyglucose $^{18}\text{F}$
Nom chimique:	2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose
Formule moléculaire:	$\text{C}_6\text{H}_{11}^{18}\text{FO}_5$
Masse moléculaire:	181.26 daltons
Formule développée:	



Propriétés physicochimiques: Solution claire, sans couleur.

#### Caractéristiques du produit

Le  $^{18}\text{F}$ -FDG injectable est fourni dans une solution stérile, apyrogène, claire et sans couleur. Chaque flacon contient au moins 0.5 GBq (13.5 mCi) de 2-deoxy-2- $^{18}\text{F}$ -fluoro-D glucose à la fin de la synthèse (EOS) Le pH de la solution se situe entre 4.5 et 7.5. La solution est fournie dans un emballage contenant un flacon de verre multi-dose ne contenant pas d'agent de conservation.

### ESSAIS CLINIQUES

La société ISOLOGIC a conduit une seule étude clinique chez une population de 7 700 patients dans une variété d'indications cliniques en oncologie, en neurologie et en cardiologie. L'indication la plus courante était la caractérisation du nodule pulmonaire solitaire (SPN), la détermination des stades d'évolution et de la localisation du cancer pulmonaire, et le diagnostic de récurrence du cancer pulmonaire.

Un sous-groupe de 138 patients qui ont subi une étude de la TEP avec le  $^{18}\text{F}$ -FDG pour investigation d'un nodule pulmonaire solitaire, a été sélectionné pour une analyse d'efficacité. Le critère de sélection pour les fins d'analyse était que le patient ait subi un autre examen pouvant être considéré comme « vrai étalon » pour supporter le diagnostic et que le suivi du patient soit effectué dans le même centre hospitalier.

La dose moyenne ( $\pm$  ds) de <sup>18</sup>F-FDG administrée était de  $524 \pm 114$  MBq, ou  $7.5 \pm 0.6$  MBq/kg. La période moyenne de temps entre l'injection et la mise en image était de  $87.1 \pm 20.8$  minutes. La dimension moyenne ( $\pm$  ds) des nodules pulmonaires évalués était de  $2.6 \pm 1.7$  cm. La prévalence de malignité dans cette population de patients était de 71.0%.

Le « vrai étalon » a été établi par histopathologie dans 77% des cas, par suivi avec la tomodensitométrie dans 15% des cas et suivi clinique dans 4% des cas. Les suivis radiologiques (CT et radiographie) et cliniques des études négatives ont été généralement effectués sur une période de deux années ou plus.

La sensibilité de la TEP-FDG s'est élevée à 98% pour la détection de la maladie maligne chez les patients avec nodules pulmonaires solitaires. Seulement deux faux-négatifs ont été retrouvés dans ce groupe de 138 patients. Une des lésions était une métastase d'un adénocarcinome de 1.1 cm et la seconde était un carcinome broncho-alvéolaire de 2.0 cm.

La spécificité était de 77.5%. Les neuf cas faussement positifs incluaient un cas chaque de bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique, une pneumonie lipidique, de nodules anthracosilicosiques, de granulome non-nécrosant et bronchectasie, et réaction pulmonaire granulomateuse. Dans les deux cas restants, la maladie était soit inexistante ou non décrite.

**Table 4. Performance diagnostique**

	Moyenne	CI <sub>95%</sub> LL	CI <sub>95%</sub> UL
Sensibilité	98.0% (96/98)	92.1%	99.6%
Spécificité	77.5% (31/40)	61.1%	88.6%
VPP	91.4%	83.9%	95.8%
VPN	93.9%	78.4%	98.9%
Exactitude	92.0%	85.9%	95.8%

Ces résultats sont essentiellement identiques aux résultats obtenus dans la méta-analyse publiée par Gould, effectuée avec 31 études portant sur la TEP-FDG comprenant un total de 1 474 lésions pulmonaires focalisées. Gould conclut : « dans la pratique courante, la TEP-FDG fonctionne par rapport à un point de la courbe sommaire caractéristique du fonctionnement d'un récepteur (ROC) correspondant à approximativement à une sensibilité et une spécificité de 96.8% et 77.8% ».

Une revue de la littérature antérieure de la TEP-FDG a été compilée sous forme de sommaire tabulé par Gambhir<sup>3</sup>. La revue compilée par Gambhir incluait 23 publications pour un total de 1 255 patients. Il a rapporté une sensibilité et une spécificité globale de 96% et 73% respectivement.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le groupement hydroxyl du second carbone du glucose peut être substitué par un groupement tel l'hydrogène ou le fluor sans compromettre la cinétique ou l'habilité biochimique de la molécule d'être activement transportée à travers la membrane cellulaire et d'agir comme substrat pour l'enzyme hexokinase. Les analogues 2-deoxy du glucose sont transportés dans la cellule et métabolisés quantitativement exactement comme le D-glucose jusqu'au point de la glycolyse ou sa forme structurale différente prévenant la conversion finale du 2-deoxyglucose-6-phosphate par la phosphohexoseisomériase.<sup>4</sup>

Chez la souris, le <sup>18</sup>F-FDG est distribué uniformément aux reins, cœur, cerveau, poumons et foie. Sa clairance est rapide à partir de tous ces tissus, à l'exception du cœur où la captation demeure constante

pour deux heures, et de façon moindre pour le cerveau où la captation diminue lentement de 1 à 2 heures<sup>5,6</sup>.

La clairance rapide du <sup>18</sup>F-FDG à partir du foie, des poumons et des reins et la rétention par le cœur et le cerveau sont le résultat d'une capture métabolique dans ces organes et le reflet de l'utilisation du glucose. L'élimination urinaire du <sup>18</sup>F-FDG dans sa forme chimique initiale est de 15-25% de la dose injectée à 90 minutes.

Chez la souris, le FDG s'accumule dans les organes et humeurs aqueuses comme parent (ou FDG-6-phosphate) et FD-Mannose (ou FD-Mannose-6-phosphate) et est excrété dans les urines sous les deux formes<sup>7</sup>.

Chez le rat, le pourcentage de <sup>18</sup>F-FDG et <sup>18</sup>F-FDG-6-phosphate 45 minutes après injection était respectivement de 68% et 33% dans le foie, et 70% et 27% dans les reins<sup>8</sup>.

Chez la souris porteuse du carcinome mammaire C3H, le métabolite prédominant observé dans la tumeur à 180 minutes était le <sup>18</sup>F-FDG-6-phosphate, avec des fractions mesurables des autres formes phosphorylées<sup>9</sup>.

## TOXICOLOGIE

Le 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose non-radioactif a une DL50 de 600mg/kg chez la souris ainsi que chez le rat après une injection péritonéale consécutive de 5 ou 6 doses quotidiennes<sup>10</sup>.

Les études de toxicité effectuées chez la souris à l'aide de trois doses de 14.3 mg/kg de FDG n'ont révélé aucun effet immédiat ou à long terme déterminé par observations routinières, changement de masse corporelle et histopathologie des organes internes.

Les études de toxicité effectuées chez le chien à l'aide d'injection de trois doses de 72 mg/kg de FDG n'ont pas montré d'effet immédiat ou à long terme. Aucune anomalie significative n'a pu être détectée dans le sang, l'urine, ou dans l'analyse FSC. De plus, aucune anomalie micro ou macroscopique n'a été détectée dans le muscle cardiaque, le cerveau, la rate, le foie, les reins, les poumons, les ovaires ou les intestins<sup>10</sup>.

Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal avec le <sup>18</sup>F-FDG, afin d'évaluer le potentiel carcinogène, mutagène ou l'effet du produit sur la fertilité de l'homme ou la femme.

Au même titre que les autres radiopharmaceutiques qui montrent une distribution intracellulaire, il peut y avoir un risque accru de dommages causés au chromosome dû à l'effet Auger s'il y a captation dans le noyau de la cellule.

## RÉFÉRENCES

---

1 Hays MT, Watson EE, Thomas SR, Stabin M. MIRD dose estimate report no. 19: radiation absorbed dose estimates from (18)F-FDG. J Nucl Med 2002;43:210-4

- 2 Stabin MG. Proposed Addendum to Previously Published Fetal Dose Estimate Tables for <sup>18</sup>F-FDG. J Nucl Med 2004; 45:634–635
- 3 Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. J Nucl Med. 2001 May;42(5 Suppl):1S-93S
- 4 Pauwels EKJ, Sturm EJC, Bombardieri E, Cleton FJ, Stokkel MPM. Positron-emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose: Part I. Biochemical uptake mechanism and its implication for clinical studies J Cancer Res Clin Oncol 2000;126:549-59.
- 5 Gallagher BM, Fowler JS, et al. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceuticals design: Some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. J Nucl Med 1978;19:1154-61.
- 6 Gallagher BM, Ansari A, Atkins H, et al., Radiopharmaceuticals XXVII. 18F-labelled 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 1977;18:990-6.
- 7 Kanazawa Y, Momozono Y, Ishikawa M, et al. Metabolic pathway of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose studied by F-19 NMR. Life Sciences 1986;39:737-42
- 8 Suolinna E-M, Haaparanta M, Paul R, et al. Metabolism of 2-[18F]fluoro-2-deoxyglucose in tumor-bearing rats: Chromatographic and enzymatic studies. Nucl Med Biol 1986;13:577-81.
- 9 Kaarstad K, Bender D, Bentzen L, et al. Metabolic fate of 18F-FDG in mice bearing either SCCVII squamous cell carcinoma or C3H mammary carcinoma. J Nucl Med 2002; 43:940-7.
- 10 Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, Casella V, Fowler J, Hoffman E, Alavi A, Som P, Sokoloff L. The [18F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. Circ Res. 1979 Jan;44(1):127-37.

### PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Fludeoxyglucose <sup>18</sup>F Injectable

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 du Fludeoxyglucose <sup>18</sup>F injectable 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 du Fludeoxyglucose <sup>18</sup>F injectable. 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

Le Fludeoxyglucose <sup>18</sup>F injectable, ou FDG, est utilisé pour évaluer l'utilisation du sucre sanguin (glucose) par certains tissus de votre corps. L'utilisation approuvée est l'évaluation d'anomalies pulmonaires trouvées par d'autres examens (ex. Rayon-X pulmonaire)

##### Les effets de ce médicament :

Le Fludeoxyglucose <sup>18</sup>F injectable se comporte comme le sucre (glucose), mais étant donné qu'il comprend un atome radioactif, sa distribution dans le corps peut être suivie par une caméra spéciale (TEP).

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Non applicable

##### L'ingrédient médicamenteux est :

Le Fludeoxyglucose <sup>18</sup>F

##### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Il n'y a pas d'ingrédient non-médicinal important.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### **Mises en garde et précautions**

Seuls les travailleurs de la santé habilités et qualifiés à utiliser les substances radioactives sous prescription chez l'humain doivent utiliser le Fludeoxyglucose <sup>18</sup>F

Consultez votre médecin ou pharmacien **AVANT** l'administration du Fludeoxyglucose <sup>18</sup>F si vous pensez être enceinte ou si vous êtes diabétique. Pour aider à l'élimination du Fludeoxyglucose <sup>18</sup>F injectable, vous devez rapidement après l'examen, boire un grand verre d'eau et uriner fréquemment suite à l'injection.

Les hommes devraient privilégier la toilette à l'urinoir portable. De plus, la cuvette de la toilette devrait être rincée à plusieurs reprises après l'utilisation. Les mains devraient être lavées minutieusement. Lorsque vos vêtements sont tachés de sang, d'urine ou fèces, ceux-ci doivent être lavés séparément des autres vêtements.

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions avec d'autres médicaments et le Fludeoxyglucose <sup>18</sup>F n'ont pas été évaluées.

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ce produit sera administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation des radiopharmaceutiques .

#### PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Le Fludeoxyglucose <sup>18</sup>F injectable est appelé un « traceur », donc présent en quantité infime et n'illicite pas d'effet par lui-même. Outre la réaction possible à recevoir une ponction, aucun effet secondaire relié au Fludeoxyglucose <sup>18</sup>F injectable n'a été rapporté.

#### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

##### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

##### **3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789



Adresse postale :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada, Indice de l'adresse: 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux*

#### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur : ISOLOGIC Radiopharmaceutiques Novateurs au 877-636-5552.

ISOLOGIC Radiopharmaceutiques Novateurs a rédigé ce dépliant.

Dernière révision: 12 décembre, 2016