

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Axumin 1600 MBq/ml solución inyectable
Axumin 3200 MBq/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Axumin 1600 MBq/ml solución inyectable

Cada ml de solución contiene 1600 MBq de fluciclovina (^{18}F) en la fecha y hora de calibración (ToC, *time of calibration*).

El rango de actividad por vial varía de 1600 MBq a 16000 MBq en la fecha y hora de calibración (ToC).

Axumin 3200 MBq/ml solución inyectable

Cada ml de solución contiene 3200 MBq de fluciclovina (^{18}F) en la fecha y hora de calibración (ToC).

El rango de actividad por vial varía de 3200 MBq a 32000 MBq en la fecha y hora de calibración (ToC).

El flúor (^{18}F) decae a oxígeno (^{18}O) estable con un periodo de semidesintegración de 110 minutos mediante emisión de positrones con una energía máxima de 634 keV, seguida de radiación fotónica de aniquilación de 511 keV.

Excipientes con efecto conocido

Cada ml de solución contiene 7,7 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Axumin está indicado para la obtención de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) para la detección de la recurrencia del cáncer de próstata en hombres adultos con sospecha de recidiva en función de niveles elevados de antígeno prostático específico (PSA) en sangre después del tratamiento curativo primario.

Para las limitaciones en la interpretación de un estudio de imágenes positivo, ver las secciones 4.4 y 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

La PET con fluciclovina (^{18}F) debe ser administrada por profesionales sanitarios debidamente cualificados.

Las imágenes deben ser interpretadas exclusivamente por lectores entrenados en la interpretación de imágenes PET obtenidas con fluciclovina (^{18}F).

Posología

Adultos

La actividad recomendada para un adulto es 370 MBq de fluciclovina (^{18}F).

Insuficiencia renal y hepática

Axumin no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Se requiere una consideración cuidadosa de la actividad a administrar, ya que en estos pacientes es posible un aumento de la exposición a la radiación.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis.

Población pediátrica

El uso de fluciclovina (^{18}F) en la población pediátrica no es relevante.

Forma de administración

Axumin se administra por vía intravenosa.

Se debe medir la actividad de la fluciclovina (^{18}F) con un activímetro inmediatamente antes de la inyección.

Axumin debe administrarse en forma de bolo intravenoso. El volumen máximo recomendado de inyección de Axumin sin diluir es 5 ml. Axumin puede diluirse con solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para preparaciones inyectables por un factor de 8. Tras la inyección debe realizarse un lavado intravenoso con solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para preparaciones inyectables, para asegurar la administración completa de la dosis.

Axumin es para uso en multidosis.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Por información sobre la preparación del paciente, ver sección 4.4.

Adquisición de las imágenes

Se deberá colocar al paciente en posición supina, con los brazos por encima de la cabeza. Se deberá obtener una TC (tomografía computarizada) para corrección de la atenuación y correlación anatómica. El estudio PET debe comenzar a partir de los 3-5 minutos (objetivo 4 minutos) tras haber completado la inyección; se recomienda un tiempo de adquisición de 3 minutos por posición de la camilla.

Aumentar la duración de la adquisición sobre la pelvis puede incrementar la sensibilidad de detección de la enfermedad. Se recomienda comenzar la adquisición de las imágenes desde la mitad del muslo y avanzar hasta la base del cráneo. La duración habitual del estudio es de 20 a 30 minutos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Justificación del beneficio/riesgo individual

Para todos los pacientes, la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada en función del posible beneficio. En cada caso, la actividad administrada debe ser la mínima posible para obtener la información diagnóstica requerida.

El valor de PSA puede afectar el rendimiento diagnóstico de los estudios PET con fluciclovina (^{18}F) (ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

Insuficiencia renal

Se requiere una cuidadosa consideración de la relación beneficio/riesgo en estos pacientes, ya que en ellos es posible que aumente la exposición a la radiación.

Población pediátrica

Por información sobre el uso en la población pediátrica, ver sección 4.2.

Preparación del paciente

Se debe recomendar al paciente que no haga ningún ejercicio físico significativo durante por lo menos un día antes de la PET con fluciclovina (^{18}F).

Antes de la administración de fluciclovina (^{18}F), los pacientes no deben comer ni beber durante un mínimo de 4 horas (salvo pequeñas cantidades de agua para tomar medicamentos).

Interpretación de las imágenes obtenidas con fluciclovina (^{18}F) y limitaciones del uso

Las imágenes obtenidas con fluciclovina (^{18}F) deben ser interpretadas por personal debidamente formado.

Las imágenes PET con fluciclovina (^{18}F) deben interpretarse visualmente. La sospecha de cáncer en sitios típicos para recidiva del cáncer de próstata se basa en la captación de fluciclovina (^{18}F) en comparación con el tejido de fondo. Para lesiones pequeñas (diámetro < 1 cm), una captación focal mayor que para el conjunto sanguíneo debe considerarse sospechosa de cáncer. Para lesiones de mayor tamaño, una captación igual o mayor que la médula ósea se considera sospechosa de cáncer.

No se ha evaluado el impacto de la medición cuantitativa/semicuantitativa de la captación de fluciclovina (^{18}F) como ayuda para la interpretación de las imágenes.

Pueden producirse errores de interpretación con las imágenes obtenidas por PET con fluciclovina (^{18}F) (ver sección 5.1).

La captación de la fluciclovina (^{18}F) no es específica para el cáncer de próstata, y puede ocurrir con otros tipos de cáncer, prostatitis e hiperplasia benigna de próstata. También se han descrito casos de falsos positivos asociados con una respuesta inflamatoria después de la crioterapia y artefactos de la radiación en pacientes previamente tratados con radioterapia. Cuando corresponda, deberá considerarse una correlación clínica, que puede incluir la evaluación histopatológica del presunto sitio de la recidiva.

No se requiere el uso de medio de contraste iodado intravenoso para TC o medios de contraste orales para interpretar las imágenes PET con fluciclovina (^{18}F).

Se ha notificado la detección de recidivas del cáncer de próstata en próstata/lecho prostático, ganglios linfáticos regionales, huesos, tejidos blandos y ganglios linfáticos no regionales mediante PET con fluciclovina (^{18}F).

No se ha estudiado el rendimiento diagnóstico de la fluciclovina (^{18}F) para detectar recidivas en pacientes con sospecha de recurrencia debido a niveles elevados de PSA en sangre tras un tratamiento radical primario con una gammagrafía ósea de cuerpo entero positiva reciente.

Después del procedimiento

Se debe recomendar al paciente que beba suficientes cantidades de líquidos y que orine lo más frecuentemente posible durante las primeras horas posteriores a la exploración, a fin de reducir la exposición de la vejiga a la radiación.

Debe restringirse el contacto directo con niños pequeños y mujeres embarazadas durante las primeras 12 horas después de la inyección.

Advertencias específicas

Este medicamento contiene hasta 39 mg de sodio por dosis. Deberá ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado el impacto de los agentes antimetabólicos y los factores estimulantes de colonias sobre la captación de fluciclovina en pacientes con cáncer de próstata.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

La fluciclovina (¹⁸F) no está indicada para su uso en mujeres.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Axumin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción del cáncer y a la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios. Dado que la dosis efectiva resultante de la administración de la actividad máxima recomendada de 370 MBq es de 8,2 mSv, la probabilidad de que se produzcan estas reacciones adversas es baja.

Tabla de reacciones adversas

Durante los ensayos clínicos se notificaron reacciones adversas en forma frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Se enumeran a continuación según la clasificación por órganos o sistemas de MedDRA.

Clasificación por órganos o sistemas de MedDRA	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Parosmia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de administración de una sobredosis de radiación con fluciclovina (^{18}F), la dosis absorbida por el paciente deberá reducirse en la medida de lo posible aumentando la eliminación corporal del radionúclido mediante diuresis forzada, micción frecuente y defecación. Puede ser útil estimar la dosis efectiva aplicada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros radiofármacos para diagnóstico para la detección de tumores, código ATC: V09IX12

Mecanismo de acción

La fluciclovina (^{18}F) es un aminoácido sintético que es transportado a través de las membranas de las células de los mamíferos por transportadores de aminoácidos como LAT-1 y ASCT2. Se sabe que las actividades de los transportadores LAT-1 y ASCT2 están aumentadas en el cáncer de próstata, lo que proporciona un mecanismo para incrementar la acumulación de fluciclovina (^{18}F) en el cáncer de próstata.

No se ha realizado una evaluación *in vivo* de correlación cuantitativa entre la captación de fluciclovina y un aumento de la entrada de fluciclovina a las células, ni en voluntarios sanos ni en pacientes con cáncer de próstata.

Efectos farmacodinámicos

A las concentraciones químicas utilizadas para las exploraciones diagnósticas, la fluciclovina (^{18}F) no parece tener ninguna actividad farmacodinámica.

Eficacia clínica y seguridad

Los datos pivotaes de eficacia se derivan de 115 pacientes participantes en el estudio BED-001 llevado a cabo en la Universidad Emory. Los pacientes eran hombres adultos y ancianos con una presunta recurrencia, basada en niveles elevados de PSA en sangre tras un tratamiento curativo primario del cáncer de próstata localizado y con una gammagrafía ósea negativa. Los pacientes con tratamiento no quirúrgico habían sido tratados como mínimo 2 años antes. La PET-TC con fluciclovina (^{18}F) se restringió a la región abdomino-pélvica.

Se disponía de datos sobre el patrón de referencia (*standard of truth*) histopatológico para 99 de los 115 sujetos. La evaluación histopatológica de sitios extraprostáticos (ganglios linfáticos regionales o sitios distantes) solo se llevó a cabo para sitios con resultados positivos en estudios de imágenes.

El rendimiento diagnóstico de los estudios PET-TC con fluciclovina (^{18}F) para la detección de la recurrencia global (en cualquier lugar), y en tres lugares distintos (próstata/lecho, ganglios linfáticos pélvicos y metástasis distantes) aparece en la Tabla 1. Las metástasis distantes involucraban ganglios linfáticos distales, tejidos blandos y hueso.

Tabla 1. Rendimiento diagnóstico por paciente y por región de los estudios PET con fluciclovina (¹⁸F) en comparación con la histopatología

	Por paciente	Ubicación		
		Próstata y lecho prostático	Ganglios linfáticos pélvicos	Extraprostática (recidiva pélvica y distal)
N	105	97	24	29
verdadero positivo n (%)	73 (69,5)	57 (58,8)	23 (95,8)	27 (93,1)
falso positivo n (%)	19 (18,1)	27 (27,8)	1 (4,2)	2 (6,9)
verdadero negativo n (%)	12 (11,4)	12 (12,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
falso negativo n (%)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sensibilidad [IC 95%]	98,6% (73/74) [92,7 - 100%]	98,3% (57/58) [90,8 - 100%]	100% (23/23) [85,2 - 100%]	100% (27/27) [87,2 - 100%]
Especificidad [IC 95%]	38,7% (12/31) [21,8 - 57,8%]	30,8% (12/39) [17,0 - 47,6%]		
Razón de verosimilitud positiva [IC 95%]	1,61 [1,22 - 2,13]	1,42 [1,15 - 1,75]		
Razón de verosimilitud negativa [IC 95%]	0,03 [0 - 0,26]	0,06 [0,01 - 0,41]		

Utilizando los hallazgos de otras modalidades de imágenes relevantes y el seguimiento clínico como estándar de referencia en la población reclutada, la sensibilidad y la especificidad por paciente de las PET-TC con fluciclovina (¹⁸F) para la detección de recidivas en próstata/lecho prostático fueron 94,7% (89/94) (IC 95%: 88,0-98,3%) y 54,8% (17/31) (IC 95%: 36-72,7%), respectivamente. Para la detección de recidivas extraprostáticas, (ganglios linfáticos regionales y/o metástasis distales), la sensibilidad fue 84,2% (32/38) (IC 95%: 68,7-94%) y la especificidad 89,7% (78/87) (IC 95%: 81,3-95,2%).

El rendimiento diagnóstico por paciente de las PET-TC con fluciclovina (¹⁸F) por nivel de PSA en sangre aparece en la Tabla 2.

Tabla 2. Efecto del nivel de PSA en sangre sobre el rendimiento diagnóstico por paciente de los estudios PET-TC con fluciclovina (¹⁸F) en el estudio BED-001 Emory

	PSA (ng/ml)			
	≤1,05	>1,05 - ≤3,98	>3,98 - ≤8,90	>8,90
Cant. de sujetos en análisis	16	31	25	27
Verdadero positivo (%)	3 (18,8)	23 (74,2)	20 (80)	23 (85,2)
Falso positivo (%)	4 (25)	5 (16,1)	4 (16)	4 (14,8)
Verdadero negativo (%)	8 (50)	3 (9,7)	1 (4)	
Falso negativo (%)	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)	
Sensibilidad [IC 95%]	75% (3/4) [19,4 - 99,4%]	100% (23/23) [85,2 - 100%]	100% (20/20) [83,2 - 100%]	100% (23/23) [85,2 - 100%]
Especificidad [IC 95%]	66,7% (8/12) [34,9 - 90,1%]	37,5% (3/8) [8,5 - 75,5%]	20% (1/5) [0,5 - 71,6%]	

En un estudio adicional BED-002 se llevó a cabo una lectura enmascarada de imágenes PET-TC con fluciclovina (^{18}F) de los datos del subgrupo de Emory en el estudio BED-001 por parte de 3 lectores. Las lecturas enmascaradas se compararon con el patrón de referencia histopatológico. La sensibilidad por paciente de la fluciclovina (^{18}F) fue superior al 88,6% para los tres lectores, en tanto la especificidad varió de 17,2 a 53,6%.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Axumin en uno o más grupos de la población pediátrica en el diagnóstico del metabolismo de aminoácidos en tumores sólidos (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Tras su administración, la fluciclovina (^{18}F) se distribuye inmediatamente a hígado (14% de la actividad administrada), páncreas (3%), pulmón (7%), médula ósea roja (12%) y pared cardíaca (4%). La fluciclovina no se incorpora a proteínas. La fluciclovina no se metaboliza *in vivo*.

Captación en órganos

La fluciclovina (^{18}F) se acumula en el cáncer de próstata y otros tipos de cáncer, pero también en los tejidos normales y algunas otras patologías prostáticas (como hiperplasia benigna de próstata, prostatitis crónica, hiperplasia intraepitelial prostática de alto grado). Además, la captación de la fluciclovina puede verse aumentada por una reacción inflamatoria a una radioterapia o crioterapia reciente.

La fluciclovina (^{18}F) es captada por las células de cáncer de próstata de forma preferente con respecto a los tejidos normales circundantes. La captación por parte de los tumores es rápida, y el mayor contraste del tejido tumoral frente al normal se produce entre 4 y 10 minutos después de la inyección y continúa durante aproximadamente 30 minutos, con una reducción del 61% en la media de captación tumoral a los 90 minutos de la inyección.

La eliminación de la actividad de la mayoría de los órganos y tejidos (con excepción del páncreas) es lenta. La actividad en el cerebro es baja. Con el aumento del tiempo post inyección, la captación distribuida es evidente, y se asocia mayormente con los músculos esqueléticos. La eliminación de la actividad de ^{18}F de la sangre es tal que aproximadamente la mitad de la concentración máxima de ^{18}F en la sangre se alcanza alrededor de una hora después de la administración.

Eliminación

La ruta principal de eliminación es por la vía renal. La excreción urinaria es lenta, y alcanza aproximadamente un 3% de la radioactividad administrada dentro de las 4 horas y 5% dentro de las 24 horas posteriores.

Semivida

La semivida efectiva de la fluciclovina (^{18}F) se equipara al periodo de semidesintegración del flúor (^{18}F), que es de aproximadamente 110 minutos.

Insuficiencia renal/hepática

No se ha caracterizado la farmacocinética en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

En estudios *in vitro*, la fluciclovina (^{18}F) no fue captada por los transportadores de fármacos más frecuentes, lo que indica un potencial insignificante para interacciones farmacológicas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios toxicológicos en ratas y perros han indicado que con una única inyección intravenosa no se observó ninguna muerte. No se observó toxicidad con la administración repetida de hasta 1000 mcg/kg/día a lo largo de 14 días en ratas y perros. Este medicamento no está previsto para una administración regular o continua. No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo.

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Citrato de sodio
Ácido clorhídrico concentrado
Hidróxido de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en las secciones 6.6 y 12.

6.3 Periodo de validez

Axumin 1600 MBq/ml solución inyectable
8 horas desde la hora de calibración (ToC)

Axumin 3200 MBq/ml solución inyectable
10 horas desde la hora de calibración (ToC)

En uso

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso para Axumin 1600 MBq/ml durante 8 horas y para Axumin 3200 MBq/ml durante 10 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/extracción de dosis/dilución impida el riesgo de contaminación microbiológica, el medicamento debe utilizarse de inmediato.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

El almacenamiento de los radiofármacos debe realizarse conforme a la normativa nacional sobre materiales radioactivos.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Axumin se presenta en un vial de vidrio tipo 1 de 10 ml o 15 ml, sellado con un cierre de goma clorobutilo recubierto con flúor, clorobutílica o bromobutilo y un contrasello de aluminio.

Axumin 1600 MBq/ml solución inyectable

Un vial contiene 1 a 10 ml de solución, correspondiente a 1600 a 16000 MBq a la hora de calibración.

Axumin 3200 MBq/ml solución inyectable

Un vial contiene 1 a 10 ml de solución, correspondiente a 3200 a 32000 MBq a la hora de calibración.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Como resultado del proceso de fabricación, algunos viales se distribuyen con tapones de goma perforados.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Advertencia general

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal cualificado, en centros asistenciales autorizados. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están sujetos a las normas y/o licencias correspondientes de los organismos oficiales competentes.

Los radiofármacos deben ser preparados de manera que cumplan tanto los requisitos de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Se deben tomar las precauciones asépticas apropiadas.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Si en cualquier momento de la preparación de este medicamento se viera comprometida la integridad del vial, no debe utilizarse.

Los procedimientos de administración deben llevarse a cabo de forma que se minimice el riesgo de contaminación del medicamento y la irradiación de los operadores. Es obligatorio el uso de un blindaje adecuado.

La administración de radiofármacos supone un riesgo para otras personas por radiación externa o la contaminación por derrames de orina, vómitos, etc. Por lo tanto, deben adoptarse medidas de protección radiológica conforme a la legislación nacional.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Blue Earth Diagnostics Ireland Ltd
6th Floor, 2 Grand Canal Square
Dublin 2
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1186/001
EU/1/17/1186/002
EU/1/17/1186/003
EU/1/17/1186/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22/mayo/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11. DOSIMETRÍA

Las dosis de radiación absorbida estimada para pacientes adultos tras la inyección intravenosa de fluciclovina (^{18}F) aparecen en la Tabla 3. Los valores se calcularon a partir de datos de biodistribución en humanos utilizando el software OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/Exponential Modeling).

Tabla 3: Dosis de radiación absorbida estimada para adultos que reciben Axumin

Órgano/Tejido	Dosis absorbida media por unidad de actividad administrada ($\mu\text{Gy}/\text{MBq}$)
Glándulas adrenales	16
Cerebro	9
Mamas	14
Pared de la vesícula biliar	17
Pared del intestino grueso descendente	12
Pared del intestino delgado	13
Pared del estómago	14
Pared del intestino grueso ascendente	13
Pared del corazón	52
Riñones	14
Hígado	33
Pulmones	34
Músculos	11
Ovarios	13
Páncreas	102
Médula ósea roja	25
Células osteogénicas	23
Piel	8
Bazo	24
Testículos	17
Timo	12
Tiroides	10
Pared de la vejiga	25
Útero	45
Cuerpo total	13
Dosis efectiva	22 ($\mu\text{Sv}/\text{MBq}$)

La dosis efectiva resultante de la administración de la actividad recomendada de 370 MBq de fluciclovina (^{18}F) a un adulto es 8,2 mSv. Para una actividad administrada de 370 MBq, las dosis de radiación típicas a los órganos críticos, páncreas, pared del corazón y pared del útero, son 37,8 mGy, 19,1 mGy y 16,5 mGy, respectivamente.

12. INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

Método de preparación

El medicamento puede diluirse con solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para preparaciones inyectables por hasta un factor de 8.

Las extracciones deben realizarse en condiciones asépticas. No debe abrirse el vial antes de desinfectar el tapón; la solución debe extraerse a través del tapón, utilizando una jeringa monodosis equipada con

un blindaje protector adecuado y una aguja estéril desechable, o mediante un sistema de dosificación automatizado autorizado.

Si la integridad del vial está comprometida, el medicamento no debe utilizarse.

Axumin solo debe utilizarse cuando el volumen de inyección es mayor a 0,5 ml (aproximadamente 2 horas después de la hora de calibración para Axumin 1600 MBq/ml, y 4 horas después de la hora de calibración para Axumin 3200 MBq/ml).

Si el volumen de inyección está entre 0,5 y 1 ml, deben utilizarse exclusivamente jeringas del tamaño adecuado (1 ml).

Control de calidad

La solución debe ser inspeccionada visualmente antes de utilizarla. Solo se deben usar las soluciones transparentes y sin partículas visibles.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Norsk medisinsk syklotronsenter AS
Rikshospitalet
Sognsvannsveien 20
OSLO
NO-0372
Noruega

Seibersdorf Labor GmbH
Grundstück Nr. 482/2 EZ 98 KG
2444 Seibersdorf
AUSTRIA

Advanced Accelerator Applications (AAA), Marseille
Bâtiment CERIMED
27 Boulevard Jean Moulin
13005 Marseille,
FRANCIA

Nucleis SA
Allée du 6 Août, 8
Bâtiment 30
Liège 4000
Bélgica

GE Healthcare Ltd,
The Grove Centre,
White Lion Road,
Amersham HP7 9LL,
Reino Unido

Advanced Accelerator Applications Ibérica S.L.
Polígono Industrial La Cuesta-Sector 3. Parcelas 1 y 2
La Almunia de Doña Godina
50100 Zaragoza
España

Advanced Accelerator Applications (Italy) s.r.l.
Via Piero Maroncelli 40
47014
Meldola (FO)
Italia

Advanced Accelerator Applications
3 rue Charles Lauer
92210 Saint Cloud
Francia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica (ver Anexo I: Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes de la presentación de Axumin en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) deberá acordar los contenidos y el formato del programa educativo con la autoridad nacional competente.

El TAC deberá garantizar que en cada Estado Miembro donde se comercialice Axumin, todos los profesionales sanitarios que se espera que usen Axumin tengan acceso a material educativo para autocapacitación a fin de reducir el riesgo de errores de interpretación de las imágenes obtenidas mediante PET.

El material para la autocapacitación de los profesionales sanitarios deberá contener los siguientes elementos cruciales:

- o Distribución fisiológica de la fluciclovina
- o Guías para la interpretación de las imágenes
- o Ejemplos de hallazgos incidentales en los estudios de PET-TC con fluciclovina
- o Ejemplos de hallazgos positivos y negativos en los estudios de PET-TC con fluciclovina
- o Imágenes de casos para autocapacitación obtenidas con fluciclovina y resumen de expertos para autocalificación

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DE BLINDAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Axumin 1600 MBq/ml solución inyectable
fluciclovina (^{18}F)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución inyectable contiene 1600 MBq de fluciclovina (^{18}F) en la fecha y hora de calibración (ToC, *time of calibration*).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: citrato de sodio, ácido clorhídrico concentrado, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Para el sodio, ver información adicional en el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 vial

Volumen: {xx,x} ml

Actividad: {YYYY} MBq en {xx,x} ml a las {hh:mm} {Zona horaria} {DD/MM/AAAA}

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO



radioactivo

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD{hh:mm} {Zona horaria} {DD/MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del material no utilizado se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Blue Earth Diagnostics Ireland Ltd, 6th Floor, 2 Grand Canal Square, Dublin 2, Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1186/001

EU/1/17/1186/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ETIQUETA DE BLINDAJE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Axumin 3200 MBq/ml solución inyectable
fluciclovina (¹⁸F)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución inyectable contiene 3200 MBq de fluciclovina (¹⁸F) en la fecha y hora de calibración (ToC, *time of calibration*).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: citrato de sodio, ácido clorhídrico concentrado, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Para el sodio, ver información adicional en el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 vial

Volumen: {xx,x} ml

Actividad: {YYYY} MBq en {xx,x} ml a las {hh:mm} {Zona horaria} {DD/MM/AAAA}

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

radioactivo

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD{hh:mm} {Zona horaria} {DD/MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del material no utilizado se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Blue Earth Diagnostics Ireland Ltd, 6th Floor, 2 Grand Canal Square, Dublin 2, Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU1/17/1186/002

EU1/17/1186/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Axumin 1600 MBq/ml solución inyectable
fluciclovina (¹⁸F)
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: ToC + 8h

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Actividad: {YYYY} MBq
Volumen: {xx,x} ml

6. OTROS



Seibersdorf Labor GmbH, 2444 Seibersdorf, Austria

Norsk medisinsk syklotronsenter AS, 0372 Oslo, Noruega

Advanced Accelerator Applications, 13005 Marseille, Francia

Nucleis SA, 4000 Liège, Bélgica

GE Healthcare Ltd, Amersham HP7 9LL, Reino Unido

Advanced Accelerator Applications, 50100, Zaragoza, España

Advanced Accelerator Applications, 407014, Meldola (FO), Italia

Advanced Accelerator Applications, 92210 Saint Cloud, Francia

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Axumin 3200 MBq/ml solución inyectable
fluciclovina (¹⁸F)
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: ToC + 10h

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Actividad: {YYYY} MBq
Volumen: {xx,x} ml

6. OTROS



Seibersdorf Labor GmbH, 2444 Seibersdorf, Austria

Norsk medisinsk syklotronsenter AS, 0372 Oslo, Noruega

Advanced Accelerator Applications, 13005 Marseille, Francia

Nucleis SA, 4000 Liège, Bélgica

GE Healthcare Ltd, Amersham HP7 9LL, Reino Unido

Advanced Accelerator Applications, 50100, Zaragoza, España

Advanced Accelerator Applications, 407014, Meldola (FO), Italia

Advanced Accelerator Applications, 92210 Saint Cloud, Francia

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Axumin 1600 MBq/ml solución inyectable
Axumin 3200 MBq/ml solución inyectable
fluciclovina (¹⁸F)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico nuclear, que supervisa el procedimiento.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico nuclear, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Axumin y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Axumin
3. Cómo usar Axumin
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Axumin
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Axumin y para qué se utiliza

Este medicamento es un radiofármaco únicamente para uso diagnóstico.

Axumin contiene el principio activo fluciclovina (¹⁸F), y se administra para que los médicos puedan hacer un tipo especial de estudio de imágenes denominado PET. Si ha sido tratado previamente de cáncer de próstata, y la información de otras pruebas (por ejemplo, antígeno prostático específico, PSA) indica que el cáncer podría haber vuelto, un estudio PET con Axumin puede ayudar a su médico a localizar los lugares donde ha vuelto la enfermedad.

Debe hablar de los resultados de la prueba con el médico que solicitó el estudio de imágenes.

El uso de Axumin implica la exposición a pequeñas cantidades de radioactividad. Su médico y el médico nuclear han considerado que el beneficio de este procedimiento con el radiofármaco supera al riesgo de su exposición a la radiación.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Axumin

No se debe usar Axumin:

- si es alérgico a la fluciclovina (¹⁸F) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Hable con a médico nuclear antes de que le administren Axumin si usted:

- tiene problemas renales
- está sometido a una dieta con bajo contenido de sodio (ver la sección "Axumin contiene sodio").

Antes de la administración de Axumin, usted debe

- evitar el ejercicio físico durante por lo menos un día antes del estudio de imágenes con Axumin;
- no comer ni beber durante un mínimo de 4 horas antes del estudio (puede tomar sus medicamentos habituales con una pequeña cantidad de agua).

Niños y adolescentes

Hable con su médico nuclear si usted tiene menos de 18 años de edad. Axumin no está previsto para ser utilizado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Axumin

Informe a su médico nuclear si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, ya que podrían influir con la interpretación de las imágenes.

Embarazo y lactancia

Este medicamento no está indicado para el uso en mujeres.

Conducción y uso de máquinas

Se considera improbable que Axumin afecte su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Axumin contiene sodio

Este medicamento contiene hasta 39 mg de sodio por dosis, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

3. Cómo usar Axumin

Hay normas estrictas para el uso, manipulación y eliminación de radiofármacos.

Axumin se usará únicamente en áreas controladas especiales. Este medicamento sólo será manejado y le será administrado por personal entrenado y cualificado para usarlo de forma segura. Esas personas pondrán especial cuidado en el uso seguro de este medicamento, y le informarán de sus acciones.

El médico nuclear que supervise el procedimiento decidirá la cantidad de Axumin que debe usarse en su caso. Ésta será la cantidad mínima necesaria para obtener la información deseada. La cantidad generalmente recomendada para administrar a un adulto es 370 MBq (el megabecquerel es la unidad utilizada para expresar la radioactividad).

Administración de Axumin y realización del procedimiento

Axumin se administra por vía intravenosa en forma de inyección en la vena, seguido de un lavado con solución de cloruro de sodio para asegurar que reciba la dosis completa.

Por lo general una inyección es suficiente para llevar a cabo el estudio que necesita su médico.

Duración del procedimiento

Su médico nuclear le informará sobre la duración habitual del procedimiento. El estudio de imágenes comenzará habitualmente alrededor de 5 minutos después de la administración de la inyección de Axumin.

Después de la administración de Axumin

- evite todo contacto directo con niños pequeños y mujeres embarazadas durante las 12 horas posteriores a la inyección.
- orine frecuentemente para eliminar el medicamento de su organismo.

El médico nuclear le informará si debe tomar cualquier otra precaución tras recibir el medicamento. Pregunte a su médico nuclear si tiene alguna duda.

Si se le administra más Axumin de lo debido

Es improbable una sobredosis porque usted recibirá una dosis única de Axumin, controlada con precisión por el médico nuclear que supervise el procedimiento. Sin embargo, en caso de sobredosis usted recibirá el tratamiento apropiado. En concreto, el médico nuclear a cargo del procedimiento puede proporcionarle formas para aumentar la eliminación de orina y heces para facilitar la eliminación de radioactividad de su organismo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Axumin, pregunte al médico nuclear que supervisa el procedimiento.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. En los ensayos clínicos, menos de 1 de cada 100 pacientes a los que se administró el medicamento notificó efectos adversos.

Los siguientes efectos adversos de Axumin son **frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas).

- Dolor o erupción en el lugar de la inyección, alteración del sabor en la boca, alteración del sentido del olfato.

La administración de este radiofármaco implica recibir una pequeña cantidad de radiación ionizante con un riesgo muy bajo de desarrollar cáncer y defectos hereditarios.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su especialista en medicina nuclear, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Axumin

No tendrá que almacenar este medicamento. Este medicamento se almacena bajo la responsabilidad del especialista en instalaciones apropiadas. El almacenamiento de radiofármacos se realizará conforme a la normativa nacional sobre materiales radioactivos.

La siguiente información está destinada únicamente al especialista.

Axumin no debe utilizarse después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de blindaje después de CAD.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Axumin

- El principio activo es fluciclovina (^{18}F).
Axumin 1600 MBq/ml solución inyectable
Cada ml de solución contiene 1600 MBq de fluciclovina (^{18}F) en la fecha y hora de calibración (ToC, *time of calibration*). El rango de actividad por vial varía de 1600 MBq a 16000 MBq en la fecha y hora de calibración.
Axumin 3200 MBq/ml solución inyectable
Cada ml de solución contiene 3200 MBq de fluciclovina (^{18}F) en la fecha y hora de calibración (ToC). El rango de actividad por vial varía de 3200 MBq a 32000 MBq en la fecha y hora de calibración.

- Los demás componentes son citrato de sodio, ácido clorhídrico concentrado, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 "Axumin contiene sodio").

Aspecto del producto y contenido del envase

Axumin es una solución transparente e incolora envasada en un vial de vidrio.

Axumin 1600 MBq/ml solución inyectable

Cada vial multidosis contiene 1 a 10 ml de solución, correspondiente a 1600 a 16000 MBq en la fecha y hora de calibración (ToC).

Axumin 3200 MBq/ml solución inyectable

Cada vial multidosis contiene 1 a 10 ml de solución, correspondiente a 3200 a 32000 MBq en la fecha y hora de calibración (ToC).

Tamaño del envase: 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Blue Earth Diagnostics Ireland Ltd, 6th Floor, 2 Grand Canal Square, Dublin 2, Irlanda

Responsable de la fabricación

Seibersdorf Labor GmbH, 2444 Seibersdorf, Austria.

Norsk medisinsk syklotronsenter AS, 0372 Oslo, Noruega.

Advanced Accelerator Applications, 13005 Marseille, Francia

Nucleis SA, 4000 Liège, Bélgica

GE Healthcare Ltd, Amersham HP7 9LL, Reino Unido.

Advanced Accelerator Applications, 50100, Zaragoza, España

Advanced Accelerator Applications, 407014, Meldola (FO), Italia

Advanced Accelerator Applications, 92210 Saint Cloud, Francia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

La ficha técnica o resumen de las características del producto de Axumin se incluye como documento separado en el envase del medicamento, con el objetivo de proporcionar a los profesionales sanitarios otra información científica y práctica adicional sobre la administración y el uso de este radiofármaco. Véase la ficha técnica. [La ficha técnica deberá estar incluida en la caja]