

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Axumin 1600 MBq/ml solução injetável

Axumin 3200 MBq/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Axumin 1600 MBq/ml solução injetável

Cada ml de solução contém 1600 MBq de fluciclovina (^{18}F) à data e hora da calibração (ToC, *time of calibration*).

A atividade total por frasco para injetáveis varia entre 1600 MBq e 16000 MBq à data e hora da calibração (ToC).

Axumin 3200 MBq/ml solução injetável

Cada ml de solução contém 3200 MBq de fluciclovina (^{18}F) à data e hora da calibração (ToC).

A atividade total por frasco para injetáveis varia entre 3200 MBq e 32000 MBq à data e hora da calibração (ToC).

O flúor (^{18}F) decai para oxigénio estável (^{18}O) com uma semivida de 110 minutos ao emitir uma radiação positrónica de energia máxima de 634 keV, seguida por radiações de aniquilação fotónica de 511 keV.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada ml de solução contém 7,7 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

Axumin é indicado para Tomografia por Emissão de Positrões (PET), para detetar a recorrência de cancro da próstata em homens adultos com uma suspeita de recorrência com base em níveis elevados do antigénio específico da próstata (PSA) no sangue após tratamento curativo primário.

Para as limitações na interpretação de um exame positivo, ver secções 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Uma PET com fluciclovina (^{18}F) deve ser realizada por profissionais de saúde devidamente qualificados.

As imagens só devem ser interpretadas por especialistas com experiência na interpretação de imagens PET com fluciclovina (^{18}F).

Posologia

Adultos

A atividade recomendada para um adulto é de 370 MBq de fluciclovina (^{18}F).

Compromisso renal e hepático

Axumin não foi estudado em doentes com compromisso renal ou hepático.

É necessário proceder a uma análise cuidadosa da atividade a ser administrada devido à possibilidade de uma maior exposição à radiação nestes doentes.

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de fluciclovina (^{18}F) na população pediátrica.

Modo de administração

Axumin destina-se a administração por via intravenosa.

A atividade de fluciclovina (^{18}F) tem de ser medida com um activímetro imediatamente antes da injeção.

Axumin deve ser administrado sob a forma de injeção intravenosa em bólus. O volume máximo recomendado da injeção de Axumin não diluído é de 5 ml. Axumin pode ser diluído numa solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) por um fator de 8. A injeção deve ser seguida pela administração intravenosa de uma solução injetável de cloreto de sódio estéril a 9 mg/ml (0,9%) para garantir o fornecimento completo da dose.

Axumin destina-se à utilização de multidoses.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 12.

Para a preparação do doente, ver secção 4.4.

Aquisição de imagem

O doente deve ser colocado na posição supina com os braços acima da cabeça. Deve ser realizada uma TAC para correção da atenuação e correlação anatómica. A realização da PET deve ser iniciada 3-5 minutos (alvo: 4 minutos) após a conclusão da injeção. É recomendado um tempo de aquisição de 3 minutos por posição da mesa. O prolongamento da duração da aquisição sobre a pélvis pode aumentar a sensibilidade da deteção da doença. É recomendado que a aquisição de imagens comece a meio da coxa e avance até à base do crânio. A duração típica do exame completo é de 20-30 minutos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Justificação individual de benefício/risco

Para cada doente, a exposição à radiação deve ser justificável pelo benefício provável. Em todo o caso, a atividade administrada deve ser tão baixa quanto razoavelmente possível para obter a informação diagnóstica necessária.

O valor do PSA pode afetar o desempenho diagnóstico da PET com fluciclovina (^{18}F) (ver secção 5.1 “Propriedades farmacodinâmicas”).

Compromisso renal

É necessário proceder a uma análise cuidadosa da relação benefício/risco nestes doentes, dada a possibilidade de uma exposição acrescida à radiação.

População pediátrica

Para informação sobre a utilização na população pediátrica, ver secção 4.2.

Preparação do doente

Deve ser recomendado ao doente não realizar qualquer exercício físico significativo, pelo menos, um dia antes da realização do exame com fluciclovina (^{18}F).

Antes da administração de fluciclovina (^{18}F), os doentes não devem comer nem beber durante, pelo menos, 4 horas (a não ser pequenas quantidades de água para a ingestão de medicamentos).

Interpretação das imagens obtidas com fluciclovina (^{18}F) e limitações de utilização

As imagens obtidas com fluciclovina (^{18}F) devem ser interpretadas por profissionais devidamente qualificados para o efeito.

As imagens obtidas na PET com fluciclovina (^{18}F) devem ser interpretadas visualmente. A suspeita de cancro em locais típicos para a recorrência do cancro da próstata baseia-se na absorção de fluciclovina (^{18}F), comparativamente à base tecidual. No caso de pequenas lesões (<1 cm de diâmetro), uma absorção focal superior à concentração de sangue deve ser considerada suspeita de cancro. No caso de lesões maiores, uma absorção igual ou superior à medula óssea é considerada suspeita de cancro.

O impacto da medição quantitativa/semiquantitativa da absorção de fluciclovina (^{18}F), como um auxiliar da interpretação das imagens, não foi avaliado.

Podem ocorrer erros na interpretação das imagens de uma PET com fluciclovina (^{18}F) (ver secção 5.1).

A absorção de fluciclovina (^{18}F) não é específica para o cancro da próstata e pode ocorrer com outros tipos de cancro, prostatite e hiperplasia prostática benigna. Foram igualmente descritos casos de falso-positivos em associação com uma resposta inflamatória, após crioterapia e artefactos nos exames radiológicos em doentes tratados anteriormente com radioterapia. Uma correlação clínica que pode incluir uma avaliação histopatológica do local de recorrência suspeito deve ser considerada, nos casos em que for apropriada.

Não é necessário utilizar contraste iodado intravenoso ou um meio de contraste oral para interpretar as imagens da PET obtidas com fluciclovina (^{18}F).

Foi notificada a deteção de recorrência de cancro da próstata na próstata/leito prostático, gânglios linfáticos regionais, osso, tecido mole e gânglios linfáticos não regionais através de PET com fluciclovina (^{18}F).

O desempenho diagnóstico de fluciclovina (^{18}F) para detetar recorrências não foi investigado em doentes com uma recorrência suspeita, baseada em níveis elevados de PSA no sangue após um tratamento radical primário, com uma recente cintigrafia óssea de corpo inteiro positiva.

Após o procedimento

O doente deve ser encorajado a ingerir quantidades suficientes de líquido e a urinar o mais frequentemente possível, nas primeiras horas depois do exame, para reduzir a exposição da bexiga à radiação.

Deve ser restringido o contacto físico direto com crianças e grávidas nas primeiras 12 horas seguintes à injeção.

Advertências específicas

Este medicamento contém até 39 mg de sódio por dose. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

O impacto de agentes antimetabólicos e fatores estimuladores de colónia sobre a absorção da fluciclovina em doentes com cancro da próstata não foi estudado.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fluciclovina (¹⁸F) não é indicado para utilização em mulheres.

Fertilidade

Não foram realizados quaisquer estudos de fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Axumin sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A exposição à radiação ionizante está associada à indução cancerígena e a um potencial para o desenvolvimento de deficiências hereditárias. Como a dose eficaz é 8,2 mSv, quando a atividade recomendada máxima de 370 MBq é administrada, a ocorrência destas reações adversas é esperada com uma baixa probabilidade.

Lista de reações adversas em tabela

Foram notificadas reações adversas frequentemente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) durante os ensaios clínicos. Estão abaixo listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos, segundo a base de dados MedDRA.

Classe de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Parosmia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local da injeção

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em caso de administração de uma sobredosagem de radiação com fluciclovina (^{18}F), a dose absorvida pelo doente deve ser reduzida quando possível através do aumento da eliminação do radionuclídeo do organismo por diurese forçada, micção e defecação frequentes. Talvez seja útil calcular a dose eficaz que foi aplicada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros radiofármacos de diagnóstico para deteção tumoral, código ATC: V09IX12.

Mecanismo de ação

A fluciclovina (^{18}F) é um aminoácido sintético que é transportado através das membranas celulares dos mamíferos por transportadores de aminoácidos, como LAT-1 e ASCT2. As atividades de LAT-1 e ASCT2 são conhecidas por estarem *upregulated* (regulados de forma ascendente) no cancro da próstata, fornecendo um mecanismo para a acumulação aumentada de fluciclovina (^{18}F) em caso de cancro da próstata.

Uma correlação quantitativa entre a absorção de fluciclovina e o influxo aumentado de fluciclovina para as células não foi avaliada *in vivo* em voluntários saudáveis nem em doentes com cancro da próstata.

Efeitos farmacodinâmicos

Nas concentrações químicas utilizadas para exames diagnósticos, a fluciclovina (^{18}F) não parece ter qualquer atividade farmacodinâmica.

Eficácia e segurança clínicas

Os dados de eficácia principal derivam dos 115 doentes recrutados para o estudo BED-001, na Universidade de Emory. Os doentes eram homens adultos e idosos que apresentavam suspeita de recorrência, com base em níveis elevados de PSA no sangue após tratamento curativo primário de cancro da próstata localizado e com cintigrafia óssea negativa. Os doentes com terapêutica não-cirúrgica foram tratados, pelo menos, 2 anos antes. A PET-CT com fluciclovina (^{18}F) ficou restringida à zona abdominopélvica.

Os dados do padrão de verdade (*standard of truth*) histopatológico estavam disponíveis para 99 dos 115 indivíduos. A avaliação histológica de locais extraprostáticos (quer de gânglios linfáticos regionais ou locais distantes) apenas foi realizada para locais com resultados de imagens positivos.

O desempenho diagnóstico da PET-CT com fluciclovina (^{18}F) para a deteção de recorrência global (em qualquer localização) e em 3 localizações diferentes (próstata/leito prostático, gânglios linfáticos pélvicos e metástases distantes) é apresentado na Tabela 1. As metástases distantes envolveram gânglios linfáticos distais, tecido mole e osso.

Tabela 1: Desempenho diagnóstico da PET com fluciclovina (¹⁸F), baseado no doente e na região, versus histopatologia

	Baseado no doente	Localização		
		Próstata e leito prostático	Gânglios linfáticos pélvicos	Extraprostática (recorrência pélvica e distal)
Nº	105	97	24	29
Nº de verdadeiro positivo (%)	73 (69,5)	57 (58,8)	23 (95,8)	27 (93,1)
Nº de falso positivo (%)	19 (18,1)	27 (27,8)	1 (4,2)	2 (6,9)
Nº de verdadeiro negativo (%)	12 (11,4)	12 (12,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nº de falso negativo (%)	1 (1,0)	1(1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sensibilidade [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%]
Especificidade [IC 95%]	38,7% (12/31) [21,8 - 57,8%]	30,8% (12/39) [17,0 - 47,6%]		
Rácio de probabilidade positiva [IC 95%]	1,61 [1,22 - 2,13]	1,42 [1,15 - 1,75]		
Rácio de probabilidade negativa [IC 95%]	0,03 [0 - 0,26]	0,06 [0,01 - 0,41]		

Utilizando os resultados de outras modalidades de Imagiologia relevantes e seguimento clínico como padrão de referência na população recrutada, a sensibilidade e especificidade da PET-CT com fluciclovina (¹⁸F), com base no doente, para a deteção de recorrências na próstata/leito prostático foram de 94,7% (89/94) (IC 95%: 88,0-98,3%) e de 54,8% (17/31) (IC 95%:36-72,7%), respetivamente. Para a deteção de recorrências extraprostáticas (gânglios linfáticos regionais e/ou metástases distais), a sensibilidade foi de 84,2% (32/38) (IC 95%: 68,7-94%) e a especificidade foi de 89,7% (78/87) (IC 95%: 81,3-95,2%).

O desempenho diagnóstico da PET-CT com fluciclovina (¹⁸F), com base no doente, através do nível de PSA no sangue é apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Efeito do nível de PSA no sangue sobre o desempenho diagnóstico da PET-CT com fluciclovina (¹⁸F), com base no doente, no estudo BED-001 Emory

	PSA (ng/ml)			
	≤1,05	>1,05-≤3,98	>3,98-≤8,90	>8,90
Nº de indivíduos em análise	16	31	25	27
Verdadeiro positivo (%)	3 (18,8)	23 (74,2)	20 (80)	23 (85,2)
Falso positivo (%)	4 (25)	5 (16,1)	4 (16)	4 (14,8)
Verdadeiro negativo (%)	8 (50)	3 (9,7)	1 (4)	
Falso negativo (%)	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)	
Sensibilidade [IC a 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%]
Especificidade [IC a 95%]	66,7% (8/12) [34,9–90,1%]	37,5% (3/8) [8,5–75,5%]	20% (1/5) [0,5–71,6%]	

Um estudo BED-002 adicional efetuou uma leitura oculta das imagens da PET-CT com fluciclovina (¹⁸F) dos dados do subconjunto Emory do estudo BED-001, realizada por 3 leitores. As leituras ocultas foram comparadas com o padrão de verdade histopatológico. A sensibilidade de fluciclovina (¹⁸F), com base no doente, foi superior a 88,6% para os três leitores, enquanto a especificidade variou entre 17,2-53,6%.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Axumin em um ou mais subgrupos da população pediátrica em diagnóstico do metabolismo dos aminoácidos em tumores sólidos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

A fluciclovina (¹⁸F) distribui-se imediatamente após a administração pelo fígado (14% da atividade administrada), pâncreas (3%), pulmões (7%), medula óssea vermelha (12%) e paredes do coração (4%).

A fluciclovina não é incorporada nas proteínas. A fluciclovina não é metabolizada *in vivo*.

Absorção pelos órgãos

A fluciclovina (¹⁸F) acumula-se no cancro da próstata e noutros tipos de cancro, mas também em tecidos normais e em algumas outras patologias prostáticas (como hiperplasia prostática benigna, prostatite crónica, hiperplasia intraepitelial prostática de grau elevado). Além disso, a absorção da fluciclovina pode ser aumentada por uma reação inflamatória a radioterapia ou crioterapia recente.

A fluciclovina (¹⁸F) é preferencialmente absorvida pelas células do cancro da próstata, comparativamente aos tecidos normais circundantes. A absorção pelos tumores é rápida, com o contraste mais elevado entre tecido tumoral e tecido normal a registar-se entre 4 e 10 minutos após a injeção e a prolongar-se cerca de 30 minutos, com uma redução de 61% na absorção média do tumor aos 90 minutos após a injeção.

A eliminação de atividade da maioria dos órgãos e tecidos (à exceção do pâncreas) é lenta. A atividade no cérebro é baixa. Com o aumento do tempo pós-injeção, a absorção distribuída é aparente e está principalmente associada ao músculo esquelético. A eliminação de atividade da ^{18}F do sangue é tal que cerca de metade da concentração máxima da ^{18}F no sangue é atingida cerca de 1 hora depois da administração.

Eliminação

A fluciclovina não é metabolizada *in vivo*. A principal via de eliminação é a renal. A excreção urinária é lenta, atingindo aproximadamente 3% de radioatividade administrada em 4 horas e 5% em 24 horas.

Semivida

A semivida efetiva de fluciclovina (^{18}F) é equiparada à semivida radioativa do flúor (^{18}F), que é de aproximadamente 110 minutos.

Compromisso renal/hepático

A farmacocinética em doentes com compromisso renal ou hepático não foi caracterizada.

Em estudos *in vitro*, a fluciclovina (^{18}F) não foi absorvida pelos transportadores frequentes dos fármacos, indicando um potencial desprezável de interações medicamentosas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos toxicológicos realizados com ratos e cães demonstraram que, com uma única injeção intravenosa, não foram observadas mortes. Não foi observada toxicidade com a administração repetida de doses até 1000 mcg/kg/dia, durante 14 dias, em ratos e cães. Este medicamento não se destina a uma administração regular ou contínua. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade a longo prazo.

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio
Ácido clorídrico concentrado
Hidróxido de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados nas secções 6.6 e 12.

6.3 Prazo de validade

Axumin 1600 MBq/ml solução injetável
8 horas desde o momento da calibração (ToC)

Axumin 3200 MBq/ml solução injetável
10 horas desde o momento da calibração (ToC)

Em uso

A estabilidade física e química em uso foi demonstrada para Axumin 1600 MBq/ml durante 8 horas e para Axumin 3200 MBq/ml durante 10 horas.

De um ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de abertura/retirada da dose/diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, os períodos de conservação “em uso” e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

A conservação de radiofármacos deve estar de acordo com as diretivas nacionais sobre materiais radioativos.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Axumin é fornecido num frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 com 10 ml ou 15 ml de capacidade, selado com uma tampa de borracha de clorobutilo revestido com flúor, clorobutilo ou bromobutilo e um selo de alumínio.

Axumin 1600 MBq/ml solução injetável

Um frasco para injetáveis contém 1 a 10 ml de solução, correspondendo entre 1600 e 16000 MBq à hora da calibração.

Axumin 3200 MBq/ml solução injetável

Um frasco para injetáveis contém 1 a 10 ml de solução, correspondendo entre 3200 e 32000 MBq à hora da calibração.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Como resultado do processo de fabrico, é possível que alguns frascos para injetáveis sejam distribuídos com rolhas de borracha perfuradas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Advertência geral

Os radiofármacos só devem ser recebidos, utilizados e administrados por pessoas autorizadas nos cenários clínicos designados. A sua receção, conservação, utilização, transferência e eliminação estão sujeitas a regulamentos e/ou autorizações adequadas das organizações oficiais competentes.

Os radiofármacos devem ser preparados de modo a satisfazer tanto os requisitos de segurança relativos à radiação como de qualidade farmacêutica. Devem ser tomadas precauções assépticas adequadas.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 12.

Se em qualquer momento na preparação deste medicamento, a integridade do frasco para injetáveis ficar comprometida, este não deve ser utilizado.

Os procedimentos de administração devem ser realizados de uma forma a minimizar o risco de contaminação do medicamento e irradiação dos técnicos. Proteção adequada é obrigatória.

A administração de radiofármacos gera riscos para outras pessoas devido a radiação externa ou contaminação por derrame de urina, vômito, etc. Por conseguinte, devem ser tomadas medidas de proteção contra a radiação de acordo com os regulamentos nacionais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de maio de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11. DOSIMETRIA

As doses estimadas de radiação absorvida por doentes adultos, após injeção intravenosa de fluciclovina (^{18}F), são apresentadas na Tabela 3. Os valores foram calculados com base nos dados de biodistribuição humana, usando o programa informático OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/Exponential Modeling).

Tabela 3: Doses estimadas de radiação absorvida por adultos que receberam Axumin

Órgão/Tecido	Dose média absorvida por unidade de atividade administrada ($\mu\text{Gy}/\text{MBq}$)
Glândulas suprarrenais	16
Cérebro	9
Mama	14
Parede da vesícula biliar	17
Parede do intestino grosso inferior	12
Parede do intestino delgado	13
Parede do estômago	14
Parede do intestino grosso superior	13
Parede do coração	52
Rins	14
Fígado	33
Pulmões	34
Músculo	11
Ovários	13
Pâncreas	102
Medula óssea vermelha	25
Células osteogénicas	23
Pele	8
Baço	24
Testículos	17
Timo	12
Tiroide	10
Parede da bexiga	25
Útero	45
Corpo inteiro	13
Dose eficaz	22 ($\mu\text{Sv}/\text{MBq}$)

A dose eficaz para um adulto, resultante da administração da atividade recomendada de 370 MBq de fluciclovina (^{18}F), é de 8,2 mSv. Para uma atividade administrada de 370 MBq, as doses típicas de radiação fornecida aos órgãos críticos, isto é, pâncreas, parede do coração e parede uterina, são 37,8 mGy, 19,1 mGy e 16,5 mGy, respetivamente.

12. INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

Modo de preparação

O medicamento pode ser diluído com uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) por um fator de 8.

As retiradas devem ser feitas em condições assépticas. O frasco para injetáveis não pode ser abertos antes da desinfecção da rolha, a solução deve ser retirada através da rolha utilizando uma seringa de dose única, equipada com uma proteção adequada e uma agulha estéril descartável, ou utilizando um sistema de aplicação automatizado autorizado.

Se a integridade deste frasco para injetáveis ficar comprometida, o medicamento não deve ser utilizado.

Axumin deve ser utilizado apenas quando o volume da injeção for superior a 0,5 ml (aproximadamente 2 horas depois da hora da calibração de Axumin 1600 MBq/ml e 4 horas depois da hora da calibração de Axumin 3200 MBq/ml).

Se o volume da injeção se situar entre 0,5 e 1 ml, só devem ser utilizadas seringas do tamanho adequado (1 ml).

Controlo de Qualidade

A solução deve ser inspecionada visualmente antes de ser utilizada. Só devem ser utilizadas soluções límpidas sem partículas visíveis.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

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

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

GE Healthcare Ltd
The Grove Centre
White Lion Road
Amersham
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
Espanha

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

Advanced Accelerator Applications
3 rue Charles Lauer
92210 Saint Cloud
França

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes da comercialização de Axumin em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de chegar a um consenso sobre o conteúdo e formato do programa educacional com a Autoridade Nacional Competente.

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado Membro onde Axumin é comercializado, todos os profissionais de saúde, que se espera que usem Axumin, têm acesso a material educacional de autoformação, de modo a reduzir o risco de erros de interpretação dos exames PET.

O material de autoformação dos profissionais de saúde deve conter os seguintes elementos chave:

- o Distribuição fisiológica da fluciclovina
- o Diretrizes para a interpretação de imagens
- o Exemplos de resultados acidentais na PET-CT com fluciclovina
- o Exemplos de resultados positivos e negativos na PET-CT com fluciclovina
- o Teste de autoavaliação com imagens de caso obtidas com fluciclovina e um resumo de um especialista para automarcação.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**RÓTULO DA PROTEÇÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axumin 1600 MBq/ml solução injetável
fluciclovina (¹⁸F)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução injetável contém 1600 MBq de fluciclovina (¹⁸F) à data e hora da calibração (ToC).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato de sódio, ácido clorídrico concentrado, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis. Para o sódio, consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetáveis
Volume: {xx,x} ml
Atividade: {YYYY} MBq em {xx,x} ml às {hh:mm} {Fuso Horário} {DD/MM/AAAA}

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

radioativo

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL {hh:mm} {Fuso Horário} {DD/MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer material não utilizado deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1186/001

EU/1/17/1186/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**RÓTULO DA PROTEÇÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axumin 3200 MBq/ml solução injetável
fluciclovina (¹⁸F)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução injetável contém 3200 MBq de fluciclovina (¹⁸F) à data e hora da calibração (ToC).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato de sódio, ácido clorídrico concentrado, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis. Para o sódio, consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetáveis
Volume: {xx,x} ml
Atividade: {YYYY} MBq em {xx,x} ml às {hh:mm} {Fuso Horário} {DD/MM/AAAA}

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

radioativo

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL {hh:mm} {Fuso Horário} {DD/MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer material não utilizado deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1186/002

EU/1/17/1186/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Axumin 1600 MBq/ml solução injetável
fluciclovina (¹⁸F)
Via intravenosa.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL ToC + 8h

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Atividade: {YYYY} MBq
Volume: {xx,x} ml

6. OUTROS



Seibersdorf Labor GmbH, 2444 Seibersdorf, Áustria

Norsk medisinsk syklotronsenter AS, 0372 Oslo, Noruega

Advanced Accelerator Applications, 13005 Marseille, França

Nucleis SA, 4000 Liège, Bélgica

GE Healthcare Ltd, Amersham HP7 9LL, Reino Unido

Advanced Accelerator Applications, 50100, Zaragoza, Espanha

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

Advanced Accelerator Applications, 92210 Saint Cloud, França

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Axumin 3200 MBq/ml solução injetável
fluciclovina (¹⁸F)
Via intravenosa.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL ToC + 10h

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Atividade: {YYYY} MBq
Volume: {xx,x} ml

6. OUTROS



Seibersdorf Labor GmbH, 2444 Seibersdorf, Áustria

Norsk medisinsk syklotronsenter AS, 0372 Oslo, Noruega

Advanced Accelerator Applications, 13005 Marseille, França

Nucleis SA, 4000 Liège, Bélgica

GE Healthcare Ltd, Amersham HP7 9LL, Reino Unido

Advanced Accelerator Applications, 50100, Zaragoza, Espanha

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

Advanced Accelerator Applications, 92210 Saint Cloud, França

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Axumin 1600 MBq/ml solução injetável Axumin 3200 MBq/ml solução injetável fluciclovina (¹⁸F)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a receber este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Se tiver dúvidas, consulte ao seu especialista em Medicina Nuclear que supervisionará o procedimento.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu especialista em Medicina Nuclear. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Axumin e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Axumin
3. Como é utilizado Axumin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Axumin
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Axumin e para que é utilizado

Este medicamento é um radiofármaco apenas para uso diagnóstico.

Axumin contém a substância ativa fluciclovina (¹⁸F) e é administrado para que os médicos possam realizar um exame especial chamado PET. Se já tiver recebido tratamento para o cancro da próstata e a informação de outros testes (por exemplo, do antígeno específico da próstata = PSA) indicar que o cancro pode ter reaparecido, uma PET realizada com Axumin pode ajudar o seu médico a identificar as localizações onde o cancro reapareceu.

Deve discutir os resultados do exame com o médico que o solicitou.

A utilização de Axumin envolve a exposição a pequenas quantidades de radioatividade. O seu médico e o especialista em Medicina Nuclear consideraram que o benefício deste procedimento com o radiofármaco supera o risco da exposição à radiação.

2. O que precisa de saber antes de receber Axumin

Não receba Axumin:

- se tem alergia à fluciclovina (¹⁸F) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu especialista em Medicina Nuclear antes de lhe ser administrado Axumin se:

- tem problemas de rins
- está sujeito a uma dieta com baixo teor de sódio (ver secção “Axumin contém sódio”).

Antes da administração de Axumin deve

- evitar a prática de exercício físico, pelo menos, um dia antes do exame com Axumin;
- não comer nem beber durante, pelo menos, 4 horas antes do exame (pode tomar os seus medicamentos habituais com pequenas quantidades de água).

Crianças e adolescentes

Fale com o seu especialista em Medicina Nuclear, se tiver menos de 18 anos. Axumin não se destina a ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Axumin

Informe o seu especialista em Medicina Nuclear se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, uma vez que estes podem interferir na interpretação das imagens.

Gravidez e amamentação

Este medicamento não é indicado para uso em mulheres.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É considerado improvável que Axumin afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Axumin contém sódio

Este medicamento contém até 39 mg de sódio por dose. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

3. Como é utilizado Axumin

Há leis estritas sobre a utilização, manuseamento e eliminação de radiofármacos.

Axumin só será utilizado em zonas especialmente controladas. Este medicamento apenas será manuseado e administrado a si por pessoas treinadas e qualificadas para utilizá-lo com segurança. Estas pessoas tomarão precauções especiais para o uso seguro deste medicamento e mantê-lo-ão informado sobre as suas ações.

O especialista em Medicina Nuclear que supervisa o procedimento decidirá que quantidade de Axumin será utilizada no seu caso. Será a menor quantidade necessária para obter a informação desejada. A quantidade a ser administrada recomendada habitualmente para um adulto é de 370 MBq (megabecquerel é a unidade utilizada para expressar a radioatividade).

Administração de Axumin e realização do procedimento

Axumin é administrado por via intravenosa através de uma injeção na sua veia, seguida por uma injeção de solução de cloreto de sódio para garantir que recebe toda a dose.

Uma injeção é normalmente suficiente para realizar o exame que o seu médico necessita.

Duração do procedimento

O seu especialista em Medicina Nuclear informá-lo-á sobre a duração habitual do procedimento. O exame começará normalmente 5 minutos depois da administração da injeção de Axumin.

Depois da administração de Axumin deve

- evitar qualquer contacto próximo com crianças pequenas e grávidas nas 12 horas seguintes à injeção
- urinar frequentemente para eliminar o fármaco do seu organismo.

O especialista em Medicina Nuclear informá-lo-á se precisa de tomar quaisquer precauções especiais depois de receber este medicamento. Contacte o seu especialista em Medicina Nuclear se tiver dúvidas.

Se lhe for administrado mais Axumin do que deveria

Uma sobredosagem é improvável porque só receberá uma dose única de Axumin controlada com precisão pelo especialista em Medicina Nuclear que supervisiona o procedimento. No entanto, em caso de sobredosagem, receberá o tratamento adequado. Em particular, o especialista de Medicina Nuclear responsável pelo procedimento poderá recorrer a formas de aumentar a eliminação de urina e fezes, de modo a facilitar a eliminação da radioatividade do seu organismo.

Se ainda tiver dúvidas sobre a utilização de Axumin, fale com o seu especialista em Medicina Nuclear que supervisiona o procedimento.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Em estudos clínicos, foram notificados efeitos secundários por menos de 1 em 100 doentes a quem foi administrado o medicamento.

Os seguintes efeitos secundários de Axumin são **frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas).

- Dor ou erupção cutânea no local da injeção, paladar alterado, olfato alterado.

Este radiofármaco fornecerá pequenas quantidades de radiação ionizante associadas a um risco mínimo de cancro e deficiências hereditárias.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu especialista em Medicina Nuclear. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do **sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Axumin

Não precisará de conservar este medicamento. Este medicamento é conservado sob a responsabilidade do especialista em instalações adequadas. A conservação de radiofármacos será de acordo com as diretivas nacionais sobre materiais radioativos.

A informação seguinte destina-se apenas ao especialista.

Axumin não pode ser utilizado após o prazo de validade impresso no rótulo da proteção após VAL.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Axumin

- A substância ativa é fluciclovina (^{18}F).

Axumin 1600 MBq/mL solução injetável

Cada ml de solução contém 1600 MBq de fluciclovina (^{18}F) à data e hora da calibração (ToC, *time of calibration*).

A atividade por frasco para injetáveis varia entre 1600 MBq e 16000 MBq à data e hora da calibração.

Axumin 3200 MBq/mL solução injetável

Cada ml de solução contém 3200 MBq de fluciclovina (^{18}F) à data e hora da calibração (ToC).

A atividade por frasco para injetáveis varia entre 3200 MBq e 32000 MBq à data e hora da calibração.

- Os outros componentes são citrato de sódio, ácido clorídrico concentrado, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis (ver secção 2 “Axumin contém sódio”)

Qual o aspeto de Axumin e conteúdo da embalagem

Axumin é uma solução límpida e incolor, acondicionada num frasco para injetáveis de vidro.

Axumin 1600 MBq/mL solução injetável

Cada frasco para injetáveis multidose contém 1 a 10 ml de solução, correspondente a 1600 a 16000 MBq à data e hora da calibração (ToC).

Axumin 3200 MBq/mL solução injetável

Cada frasco para injetáveis multidose contém 1 a 10 ml de solução, correspondente a 3200 a 32000 MBq à data e hora da calibração (ToC).

Apresentação: 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

Fabricante

Seibersdorf Labor GmbH, 2444 Seibersdorf, Áustria.

Norsk medisinsk syklotronsenter AS, 0372 Oslo, Noruega.

Advanced Accelerator Applications, 13005 Marseille, França.

Nucleis SA, 4000 Liège, Bélgica.

GE Healthcare Ltd, Amersham HP7 9LL, Reino Unido

Advanced Accelerator Applications, 50100, Zaragoza, Espanha

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

Advanced Accelerator Applications, 92210 Saint Cloud, França

Este folheto foi revisto pela última vez em**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da EU/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

O RCM completo de Axumin é fornecido como um documento separado na embalagem do medicamento, com o objetivo de fornecer aos profissionais de saúde outras informações práticas e científicas adicionais sobre a administração e utilização deste radiofármaco. Consulte o RCM [o RCM deve ser incluído na embalagem].