

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Axumin 1600 MBq/ml injektionsvätska, lösning

Axumin 3200 MBq/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Axumin 1600 MBq/ml injektionsvätska, lösning

En ml lösning innehåller 1600 MBq fluciklovin (^{18}F) vid dag och tidpunkt för kalibrering (ToC).

Aktiviteten per injektionsflaska varierar mellan 1600 MBq och 16 000 MBq vid dag och tidpunkt för kalibrering (ToC).

Axumin 3200 MBq/ml injektionsvätska, lösning

En ml lösning innehåller 3200 MBq fluciklovin (^{18}F) vid dag och tidpunkt för kalibrering (ToC).

Aktiviteten per injektionsflaska varierar mellan 3200 MBq och 32 000 MBq vid dag och tidpunkt för kalibrering (ToC).

Fluor (^{18}F) sönderfaller till stabilt syre (^{18}O) med en halveringstid på 110 minuter genom emission av en positronstrålning med en maximal energi på 634 keV följt av en fotonisk annihilationsstrålning på 511 keV.

Hjälpämne(n) med känd effekt

En ml lösning innehåller 7,7 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Axumin är avsett för användning vid positronemissionstomografi (PET) för att detektera recidiv av prostatacancer hos vuxna män med ett misstänkt recidiv baserat på förhöjda nivåer av prostataspecifikt antigen (PSA) i blod efter primär kurativ behandling.

För begränsningar i tolkningen av positiv skanning, se avsnitt 4.4 och 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

En PET-undersökning med fluciklovin (^{18}F) ska utföras av hälso- och sjukvårdspersonal med lämplig utbildning.

Bilder ska bara tolkas av bildgranskare som är utbildade i tolkning av PET-bilder med fluciklovin (^{18}F).

Dosering

Vuxna

Rekommenderad aktivitet för en vuxen är 370 MBq fluciklovin (^{18}F).

Nedsatt njur- och leverfunktion

Axumin har inte studerats på patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Den aktivitet som ska administreras måste övervägas noggrant eftersom det finns en risk för en ökad strålningsexponering hos dessa patienter.

Äldre

Ingen dosjustering krävs.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av fluciklovin (^{18}F) för en pediatrik population.

Administreringsätt

Axumin är avsett för intravenös användning.

Aktiviteten av fluciklovin (^{18}F) måste mätas med en aktivitetsmätare omedelbart före injektion.

Axumin ska administreras som en intravenös bolusinjektion. Rekommenderad maximal injektionsvolym av ospädd Axumin är 5 ml. Axumin kan spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning med en faktor på 8. Injektionen ska följas av en intravenös spolning med sterilt natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att säkerställa att hela dosen har administrerats.

Axumin är avsett för flerdosanvändning.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

För patientförberedelse hänvisas till avsnitt 4.4.

Bildtagning

Patienten ska ligga på rygg med armarna ovanför huvudet. En CT-undersökning ska utföras för attenueringskorrektion och anatomisk korrelation. PET-undersökning ska påbörjas inom 3-5 minuter (mål 4 minuter) efter avslutad injektion; och en bildtagningstid på 3 minuter per sängposition rekommenderas. Om bildtagningstiden över bäckenet ökas kan det öka sensitiviteten för sjukdomsdetektion. Bildtagningen bör starta mitt på låret och fortsätta till skallbasen. Den vanliga totala undersökningstiden är mellan 20 och 30 minuter.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Individuell bedömning av nytta/risk

För varje patient måste strålningsexponeringen vara motiverad av den sannolika nyttan. Den aktivitet som administreras ska i varje enskilt fall vara så låg som rimligen är möjligt för att erhålla den nödvändiga diagnostiska informationen.

PSA-värdet kan påverka den diagnostiska prestandan av fluciklovin (^{18}F) PET (se avsnitt 5.1 Farmakodynamiska egenskaper).

Nedsatt njurfunktion

Nytta/riskförhållandet måste utvärderas noga för dessa patienter eftersom det finns en risk för ökad strålningsexponering.

Pediatrik population

Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

Patientförberedelse

Patienten bör rekommenderas att inte utföra omfattande träning minst ett dygn före undersökningen med fluciklovin (^{18}F).

Patienten bör inte äta eller dricka under minst 4 timmar (annat än små mängder vatten vid intag av läkemedel) före administrering av fluciklovin (^{18}F).

Tolkning av fluciklovin (^{18}F)-bilder och begränsningar för användning

Fluciklovin (^{18}F)-bilder ska tolkas av personal med lämplig utbildning.

PET-bilder med fluciklovin (^{18}F) bör tolkas visuellt. Misstanke om cancer på ställen som är typiska för recidiv av prostatacancer är baserad på upptag av fluciklovin (^{18}F) vid jämförelse med bakgrundsvävnad. Vid små lesioner (<1 cm diameter) bör fokalt upptag större än blodpool betraktas som misstanke om cancer. Vid större lesioner ska upptag lika med eller större än benmärg betraktas som misstanke om cancer.

Effekten av kvantitativ/semikvantitativ mätning av upptaget av fluciklovin (^{18}F) som ett hjälpmedel för bildtolkning har inte utvärderats.

Bildtolkningsfel kan uppkomma med PET med fluciklovin (^{18}F) (se avsnitt 5.1).

Upptag av fluciklovin (^{18}F) är inte specifikt för prostatacancer och kan uppkomma vid andra typer av cancer, prostatit och benign prostatahyperplasi. Falska positiva fall har också beskrivits i samband med ett inflammatoriskt svar efter kryoterapi och strålningsartefakter hos patienter som tidigare fått strålbehandling. Klinisk korrelation, som kan inkludera histopatologisk bedömning av stället för det misstänkta recidivet, bör övervägas om lämpligt.

Användning av intravenöst jodkontrastmedel för CT eller oralt kontrastmedel krävs inte för att tolka fluciklovin (^{18}F) PET-bilder.

Detektion av recidiv av prostatacancer i prostata/prostatabädd, regionala lymfkörtlar, skelett, mjukdelar och icke-regionala lymfkörtlar med fluciklovin (^{18}F) PET har rapporterats.

Diagnostisk prestanda av fluciklovin (^{18}F) för att detektera recidiv har inte studerats hos patienter med misstänkt recidiv baserat på förhöjda PSA-nivåer i blod efter primär radikal behandling och en nylig positiv skelettscintigrafi av hela kroppen.

Efter behandlingen

Patienten ska uppmanas att dricka rikliga mängder och kissa så ofta som möjligt under de första timmarna efter undersökningen för att minska strålningsexponeringen i blåsan.

Nära kontakt med spädbarn och gravida kvinnor ska begränsas under de första 12 timmarna efter injektionen.

Specifika varningar

Detta läkemedel innehåller upp till 39 mg natrium per dos. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Effekten av antimitotiska medel och kolonistimulerande faktorer på upptag av fluciklovin hos patienter med prostatacancer har inte studerats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fluciklovin (¹⁸F) är inte avsett för användning av kvinnor.

Fertilitet

Inga studier avseende fertilitet har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Axumin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Exponering för joniserande strålning är kopplat till cancerinduktion och en potential för utveckling av ärftliga defekter. Eftersom den effektiva dosen är 8,2 mSv när den maximala rekommenderade aktiviteten på 370 MBq administreras, är sannolikheten för dessa biverkningar liten.

Tabell över biverkningar

Biverkningar har rapporterats som vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) under kliniska prövningar. De listas nedan enligt MedDRA-klassificering av organsystem.

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkningar
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Parosmi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

I händelse av administrering av en strålningsöverdos av fluciklovin (^{18}F) ska den absorberade dosen till patienten om möjligt reduceras genom att påskynda elimineringen av radionukliden från kroppen genom forcerad diures och täta tömningar av urinblåsa och tarm. Det kan vara till hjälp att uppskatta den effektiva dos som administrerats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga diagnostiska radiofarmaka för tumördetektion, ATC-kod: V09IX12.

Verkningsmekanism

Fluciklovin (^{18}F) är en syntetisk aminosyra som transporteras över cellmembran hos däggdjur via aminosyratransportörer, t.ex. LAT-1 och ASCT2. LAT-1- och ASCT2-aktiviteterna är kända för att vara uppreglerade vid prostatacancer, vilket ger en mekanism för den ökade ackumuleringen av fluciklovin (^{18}F) vid prostatacancer.

En kvantitativ korrelation mellan upptag av fluciklovin och ökat inflöde av fluciklovin i celler bedömdes inte *in vivo* hos friska frivilliga eller patienter med prostatacancer.

Farmakodynamisk effekt

Vid de kemiska koncentrationer som används för diagnostiska undersökningar tycks fluciklovin (^{18}F) inte ha någon farmakodynamisk aktivitet.

Klinisk effekt och säkerhet

Avgörande effektdata kommer från 115 patienter rekryterade till BED-001-studien vid Emory-universitetet. Patienterna var vuxna och äldre män med misstänkt recidiv, baserat på förhöjda PSA-nivåer i blod efter primär kurativ behandling av lokaliserad prostatacancer och med negativ skelettscintigrafi. Patienter med icke-kirurgisk behandling hade behandlats minst 2 år tidigare. Fluciklovin (^{18}F) PET-CET var begränsad till buk-bäckenområdet. .

Data för histopatologiskt faktiskt förhållande (standard of truth) var tillgängliga för 99 av de 115 patienterna. Histologisk bedömning av extraprostatiska områden (antingen regionala lymfkörtlar eller distanta områden) utfördes bara för områden med positiva bildfynd.

Den diagnostiska prestandan av fluciklovin (^{18}F) PET-CT för detektion av recidiv av prostatacancer generellt (på alla ställen), och på 3 olika ställen (prostata/bädd, bäckenlymfkörtlar och fjärrmetastaser) visas i tabell 1. Fjärrmetastaser omfattade distala lymfkörtlar, mjukdelar och skelett.

Tabell 1. Patient- och regionbaserad diagnostisk prestanda av fluciklovin (¹⁸F) PET jämfört med histopatologi

	Patientbaserad	Lokalisering		
		Prostata och prostatabädd	Bäckenlymfkörtlar	Extraprostatiska (bäcken och distalt recidiv)
N	105	97	24	29
Sant positiva n (%)	73 (69,5)	57 (58,8)	23 (95,8)	27 (93,1)
Falskt positiva n (%)	19 (18,1)	27 (27,8)	1 (4,2)	2 (6,9)
Sant negativa n (%)	12 (11,4)	12 (12,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Falskt negativa n (%)	1 (1,0)	1(1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sensitivitet [95 % KI]	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 %]
Specificitet [95 % KI]	38,7% (12/31) [21,8-57,8 %]	30,8% (12/39) [17,0-47,6 %]		
Positiv likelihood-kvot [95 % KI]	1,61 [1,22-2,13]	1,42 [1,15-1,75]		
Negativ likelihood-kvot [95 % KI]	0,03 [0-0,26]	0,06 [0,01-0,41]		

Med användning av resultaten från andra relevanta bildmodaliteter och kliniska uppföljningar som referensstandard hos den rekryterade populationen var patientbaserad sensitivitet och specificitet för fluciklovin (¹⁸F) PET-CT för detektion av recidiv i prostata/prostatabädd 94,7 % (89/94) (95 % KI: 88,0-98,3 %) respektive 54,8 % (17/31) (95 % KI:36-72,7 %). För detektion av extraprostatiska recidiv (regionala lymfkörtlar och/eller distala metastaser) var sensitiviteten 84,2 % (32/38) (95 % KI: 68,7-94 %) och specificiteten 89,7 % (78/87) (95 % KI: 81,3-95,2 %).

Den patientbaserade diagnostiska prestandan av fluciklovin (¹⁸F) PET-CT med PSA-nivå i blod visas i tabell 2.

Tabell 2. Effekt av PSA-nivå i blod på patientbaserade diagnostisk prestanda av fluciklovin (¹⁸F) PET-CET i BED-001 Emory

	PSA (ng/mL)			
	≤1,05	>1,05-≤3,98	>3,98-≤8,90	>8,90
Antal patienter i analys	16	31	25	27
Sant positiva (%)	3 (18,8)	23 (74,2)	20 (80)	23 (85,2)
Falskt positiva (%)	4 (25)	5 (16,1)	4 (16)	4 (14,8)
Sant negativa (%)	8 (50)	3 (9,7)	1 (4)	
Falskt negativa (%)	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)	
Sensitivitet [95 % KI]	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 %]
Specificitet [95 % CI]	66,7 % (8/12) [34,9-90,1 %]	37,5 % (3/8) [8,5-75,5 %]	20 % (1/5) [0,5-71,6 %]	

I en ytterligare studie, BED-002, utfördes en blindad avläsning av fluciklovin (¹⁸F) PET-CT-bilder från Emory subset-data i BED-001-studie av 3 läsare. De blindade avläsningarna jämfördes med det histopatologiskt faktiska förhållandet (standard of truth). Den patientbaserade sensitiviteten för fluciklovin (¹⁸F) var högre än 88,6 % för all tre läsare medan specificiteten varierade mellan 17,2 och 53,6 %.

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Axumin för en eller flera grupper av den pediatriiska populationen för diagnos av aminosyrametabolism i solida tumörer (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Fluciklovin (^{18}F) distribueras omedelbart efter administrering till levern (14 % av administrerad aktivitet), pankreas (3 %), lungor (7 %), röd benmärg (12 %) och hjärtvägg (4 %).

Fluciklovin inkorporeras inte i proteiner. Fluciklovin metaboliseras inte *in vivo*.

Organupptag

Fluciklovin (^{18}F) ackumuleras i prostatacancer och andra typer av cancer men även i vanliga vävnader och vissa andra prostatapatologier (såsom benign prostatahyperplasi, kronisk prostatit, höggradig prostatisk intraepitelial hyperplasi). Dessutom kan upptaget av fluciklovin vara förhöjt av en inflammatorisk reaktion på nyligen genomgången strålbehandling eller kryoterapi.

Fluciklovin (^{18}F) tas främst upp i prostatacancer celler jämfört med omgivande normala vävnader. Upptaget i tumörer sker snabbt, med den högsta kontrasten tumör-till-normal vävnad på mellan 4 och 10 minuter efter injektion, och som kvarstår cirka 30 minuter, med 61 % reduktion av genomsnittligt tumörupptag 90 minuter efter injektion.

Washout av aktivitet från de flesta organ och vävnader (med undantag för pankreas) är långsam. Aktivitet i hjärnan är låg. Ju längre tid som går efter injektion desto tydligare blir distribuerat upptag och detta är mestadels associerat med skelettmuskulatur. Washout av ^{18}F -aktivitet från blodet är sådan att cirka hälften av den maximala koncentrationen av ^{18}F i blod nås cirka 1 timme efter administrering.

Eliminering

Fluciklovin metaboliseras inte *in vivo*. Eliminering sker i huvudsak via njurarna. Urinutsöndring är långsam och cirka 3 % av administrerad radioaktivitet elimineras inom 4 timmar och 5 % inom 24 timmar.

Halveringstid

Den effektiva halveringstiden för fluciklovin (^{18}F) överensstämmer med den radioaktiva halveringstiden för fluor (^{18}F) som är cirka 110 minuter.

Nedsatt njur-/leverfunktion

Farmakokinetiken hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte beskrivits.

I *in vitro*-studier togs inte fluciklovin (^{18}F) upp av vanliga läkemedelstransportörer vilket indikerar en försumbar potential för läkemedelsinteraktioner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid toxikologiska studier på råttor och hundar observerades inga dödsfall efter en enda intravenös injektion. Ingen toxicitet observerades vid upprepad administrering av upp till 1 000 mikrogram/kg/dag under 14 dagar till råttor och hundar. Detta läkemedel är inte avsett för regelbunden eller kontinuerlig administrering. Långvariga karcinogenicitetsstudier har inte utförts.

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat
Koncentrerad saltsyra
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6 och 12.

6.3 Hållbarhet

Axumin 1600 MBq/ml injektionsvätska, lösning
8 timmar från tiden för kalibrering (ToC)

Axumin 3200 MBq/ml injektionsvätska, lösning
10 timmar från tiden för kalibrering (ToC)

Vid användning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats i 8 timmar för Axumin 1 600 MBq/ml och 10 timmar för Axumin 3 200 MBq/ml.

Ur mikrobiologisk synpunkt, om inte metoden för öppning/dosuppdragning/spädning utesluter risk för mikrobiologisk kontaminering, ska produkten användas omedelbart.

Om den inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaring av radioaktiva läkemedel ska ske i enlighet med nationella bestämmelser om radioaktivt material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Axumin tillhandahålls i en 10 ml eller 15 ml injektionsflaska av typ 1-glas förseglad med en fluorbelagd klorbutyl, klorbutyl eller brombutyl gummiförslutning med en aluminiumförsegling över.

Axumin 1600 MBq/ml injektionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller 1 till 10 ml lösning, motsvarande 1600 till 16 000 MBq vid tiden för kalibrering.

Axumin 3200 MBq/ml injektionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller 1 till 10 ml lösning, motsvarande 3 200 till 32 000 MBq vid tiden för kalibrering.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Som en följd av tillverkningsprocessen distribueras vissa injektionsflaskor med punkterad gummipropp.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmän varning

Radioaktiva läkemedel ska endast tas emot, användas och administreras av behöriga personer i avsedd klinisk miljö. Mottagning, förvaring, användning, transport och destruktion är föremål för föreskrifter och/eller tillämpliga tillstånd från behörig officiell organisation.

Radioaktiva läkemedel ska beredas på sätt som uppfyller både strålskydd och farmaceutisk kvalitet. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

Om det någon gång under beredningen av detta läkemedel kan ifrågasättas om injektionsflaskan är hel ska den inte användas.

Administreringsprocedurer ska utföras på ett sätt som minimerar risken för kontaminering av läkemedlet och bestrålning av operatörerna. Adekvat skyddsutrustning är obligatorisk.

Administrering av radioaktiva läkemedel innebär risker för andra personer från extern strålning eller kontaminering från spill av urin, uppkastningar osv. Strålskyddsåtgärder i enlighet med nationella föreskrifter måste därför följas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 maj 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

De uppskattade absorberade strålningsdoserna för vuxna patienter efter intravenös injektion av fluciklovin (^{18}F) visas i tabell 3. Värden beräknades från humana biodistributionsdata med hjälp av programmet OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/Exponential Modeling).

Tabell 3: Beräknade absorberade strålningsdoser för vuxna som får Axumin

Organ/vävnad	Genomsnittlig absorberad dos per enhet administrerad aktivitet ($\mu\text{Gy}/\text{MBq}$)
Binjurar	16
Hjärna	9
Bröst	14
Gallblåsevägg	17
Nedre tjocktarmsvägg	12
Tunntarmsvägg	13
Magsäcksvägg	14
Övre tjocktarmsvägg	13
Hjärtvägg	52
Njurar	14
Lever	33
Lungor	34
Muskler	11
Äggstockar	13
Pankreas	102
Röd benmärg	25
Osteogena celler	23
Hud	8
Mjälte	24
Testiklar	17
Tymus	12
Sköldkörtel	10
Urinblåsevägg	25
Livmoder	45
Helkropp	13
Effektiv dos	22 ($\mu\text{Sv}/\text{MBq}$)

Den effektiva dosen till vuxna vid administrering av den rekommenderade aktiviteten på 370 MBq av fluciklovin (^{18}F) är 8,2 mSv. Vid en administrerad aktivitet på 370 MBq är de typiska strålningsdoserna till de viktiga organen pankreas, hjärtvägg och livmodervägg 37,8 mGy, 19,1 mGy respektive 16,5 mGy.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Beredningsmetod

Läkemedlet kan spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning med en faktor på 8.

Läkemedlet ska dras upp under aseptiska förhållanden. Injektionsflaskan får inte öppnas innan proppen desinfekterats, lösningen ska dras upp via proppen med hjälp av en endosspruta som har lämplig skyddsskärmning och en steril engångssnål eller med hjälp av ett godkänt automatiserat appliceringssystem.

Om det kan ifrågasättas om injektionsflaskan är hel ska läkemedlet inte användas.

Axumin ska bara användas när injektionsvolymen är större än 0,5 ml (cirka 2 timmar efter tiden för kalibrering av Axumin 1600 MBq/ml och 4 timmar efter tiden för kalibrering av Axumin 3200 MBq/ml).

Om injektionsvolymen är mellan 0,5 och 1 ml ska bara sprutor med en lämplig storlek (1 ml) användas.

Kvalitetskontroll

Lösningen måste inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar, fria från synliga partiklar ska användas.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

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

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

GE Healthcare Ltd
The Grove Centre
White Lion Road
Amersham
HP7 9LL
Storbritannien

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

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

Advanced Accelerator Applications
3 rue Charles Lauer
92210 Saint Cloud
Frankrike

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innan Axumin lanseras i respektive medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om utbildningsmaterialets innehåll och format med nationell behörig myndighet. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas använda Axumin i respektive medlemsstat där Axumin marknadsförs har tillgång till utbildningsmaterial för självutbildning för att minska risken för feltolkning av PET-bilder.

Material för självutbildning för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande huvudelement:

- o Fysiologisk distribution av fluciklovin
- o Riktlinjer för bildtolkning
- o Exempel på oväntade fynd på PET-CT med fluciklovin
- o Exempel på positiva och negativa fynd på PET-CT med fluciklovin
- o Fall med testbilder som tagits med fluciklovin för självbedömning och expertsammanfattning för självmarkering

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**ETIKETT PÅ SKYDDSBEHÅLLARE****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Axumin 1600 MBq/ml injektionsvätska, lösning
fluciklovin (¹⁸F)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml injektionsvätska, lösning innehåller 1600 MBq fluciklovin (¹⁸F) vid dag och tidpunkt för kalibrering (ToC).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumcitrat, koncentrerad saltsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.
För natrium, se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska
Volym: {xx,x} ml
Aktivitet: {YYYY} MBq i {xx,x} ml vid {tim:mm} {tidszon} {DD/MM/ÅÅÅÅ}

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

radioaktivt

8. UTGÅNGSDATUM

Exp {tim:mm} {tidszon} {DD/MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt material ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1186/001

EU/1/17/1186/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN**ETIKETT PÅ SKYDDSBEHÅLLARE****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Axumin 3200 MBq/ml injektionsvätska, lösning
fluciklovin (¹⁸F)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml injektionsvätska, lösning innehåller 3200 MBq fluciklovin (¹⁸F) vid dag och tidpunkt för kalibrering (ToC).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumcitrat, koncentrerad saltsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor
För natrium, se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska
Volym: {xx,x} ml
Aktivitet: {YYYY} MBq i {xx,x} ml vid {tim:mm} {tidszon} {DD/MM/ÅÅÅÅ}

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

radioaktivt

8. UTGÅNGSDATUM

Exp {tim:mm} {tidszon} {DD/MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt material ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1186/002

EU/1/17/1186/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Axumin 1600 MBq/ml injektionsvätska, lösning
fluciklovin (¹⁸F)
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Exp: ToC + 8 timmar

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Aktivitet: {YYYY} MBq
Volym: {xx,x} ml

6. ÖVRIGT



Seibersdorf Labor GmbH, 2444 Seibersdorf, Österrike

Norsk medisinsk syklotronsenter AS, 0372 Oslo, Norge

Advanced Accelerator Applications, 13005 Marseille, FRANKRIKE

Nucleis SA, 4000 Liège, Belgien

GE Healthcare Ltd, Amersham HP7 9LL, Storbritannien

Advanced Accelerator Applications, 50100, Zaragoza, Spanien

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

Advanced Accelerator Applications, 92210 Saint Cloud, Frankrike

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Axumin 3200 MBq/ml injektionsvätska, lösning
fluciklovin (¹⁸F)
Intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Exp: ToC + 10 timmar

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Aktivitet: {YYYY} MBq
Volym: {xx,x} ml

6. ÖVRIGT



Seibersdorf Labor GmbH, 2444 Seibersdorf, Österrrike

Norsk medisinsk syklotronsenter AS, 0372 Oslo, Norge

Advanced Accelerator Applications, 13005 Marseille, FRANKRIKE

Nucleis SA, 4000 Liège, Belgien

GE Healthcare Ltd, Amersham HP7 9LL, Storbritannien

Advanced Accelerator Applications, 50100, Zaragoza, Spanien

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

Advanced Accelerator Applications, 92210 Saint Cloud, Frankrike

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Axumin 1600 MBq/ml injektionsvätska, lösning
Axumin 3200 MBq/ml injektionsvätska, lösning
fluciklovin (¹⁸F)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkaren som övervakar undersökningen.
- Om du får biverkningar, tala med läkaren. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Axumin är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan Axumin används
3. Hur Axumin används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Axumin ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Axumin är och vad det används för

Detta är ett radioaktivt läkemedel som endast används för diagnostik.

Axumin innehåller den aktiva substansen fluciklovin (¹⁸F) och ges för att läkare ska kunna utföra en viss typ av undersökning som kallas PET-undersökning. Om du tidigare har fått behandling för prostatacancer och resultat av andra tester (t.ex. prostataspecifikt antigen, PSA) tyder på att canceren kan ha återkommit, kan en PET-undersökning med Axumin hjälpa läkaren att hitta de områden där canceren har kommit tillbaka.

Du ska diskutera resultaten av undersökningen med den läkare som har beställt undersökningen.

Användning av Axumin innebär att du utsätts för små mängder radioaktivitet. Läkaren har ansett att nyttan av undersökningen med det radioaktiva läkemedlet överväger risken med strålningen.

2. Vad du behöver veta innan Axumin används

Axumin får inte användas:

- om du är allergisk mot fluciklovin (¹⁸F) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkaren innan du får Axumin om du:

- har problem med njurarna
- står på saltfattig kost (se avsnittet "Axumin innehåller natrium").

Innan du får Axumin ska du

- undvika träning minst en dag före undersökningen med Axumin

- inte äta eller dricka minst 4 timmar före undersökningen (du kan ta vanliga läkemedel med små mängder vatten).

Barn och ungdomar

Tala med läkaren om du är under 18 år. Axumin är inte avsett för användning till barn och ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Axumin

Tala om för läkaren om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel eftersom de kan påverka tolkningen av bilderna.

Graviditet och amning

Detta läkemedel är inte avsett för behandling av kvinnor.

Körförmåga och användning av maskiner

Det anses osannolikt att Axumin påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Axumin innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller upp till 39 mg natrium per dos. Detta bör beaktas om du har ordinerats saltfattig kost.

3. Hur Axumin används

Det finns strikta föreskrifter om hur radioaktiva läkemedel ska användas, hanteras och kasseras. Axumin kommer endast att användas i särskilt kontrollerade områden. Detta läkemedel kommer endast att hanteras och ges till dig av personer som är utbildade och kvalificerade att använda det på ett säkert sätt. Dessa personer ser till att läkemedlet används på ett riskfritt sätt och håller dig informerad om sina åtgärder.

Läkaren som övervakar undersökningen bestämmer vilken mängd Axumin som ska användas i ditt fall. Det är den minsta mängd som behövs för att få önskad information. Den administrerade mängd som vanligtvis rekommenderas för en vuxen person är 370 MBq (megabecquerel är den enhet som används för att uttrycka radioaktivitet).

Administrering av Axumin och genomförande av undersökningen

Axumin administreras intravenöst som en injektion i en ven följt av en spolning med natriumkloridlösning för att säkerställa att du får hela dosen.

En enda injektion är oftast tillräcklig för att utföra det test som läkaren behöver.

Undersökningens längd

Läkaren kommer att informera dig om hur lång tid undersökningen brukar ta. Undersökningen startar vanligtvis cirka 5 minuter efter att du har fått injektionen med Axumin.

Efter undersökning med Axumin ska du:

- undvika all nära kontakt med små barn och gravida kvinnor under 12 timmar efter injektionen
- urinera ofta för att läkemedlet ska försvinna från kroppen.

Läkaren kommer att informera dig om du behöver vidta några särskilda försiktighetsåtgärder efter att du har fått läkemedlet. Kontakta läkaren om du har frågor.

Om du har fått för stor mängd av Axumin

En överdos är osannolik eftersom du bara får en dos av Axumin som kontrolleras noga av den läkare som övervakar undersökningen. Men om du trots det skulle få en överdos, kommer du att få lämplig behandling. Läkaren som övervakar undersökningen kan framför allt berätta om vilka metoder som finns för att öka mängden urin och avföring för att underlätta borttagandet av radioaktivitet från kroppen.

Om du har ytterligare frågor om hur man använder Axumin, kontakta läkaren som övervakar undersökningen.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. I kliniska studier har biverkningar rapporterats av färre än 1 av 100 patienter som har fått läkemedlet.

Följande biverkningar av Axumin är **vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Smärta eller utslag vid injektionsstället, förändrat smaksinne, förändrat luktsinne.

Detta radioaktiva läkemedel avger små mängder joniserande strålning som förknippas med den lägsta risken för cancer och ärftliga avvikelser.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med röntgenläkaren. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Axumin ska förvaras

Du kommer inte att behöva förvara detta läkemedel. Läkaren ansvarar för att det här läkemedlet förvaras i lämpliga lokaler. Förvaring av radioaktiva läkemedel ska ske i enlighet med nationella bestämmelser om radioaktiva material.

Följande information är endast avsedd för röntgenläkaren.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på skyddsbehållaren efter EXP.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är fluciklovin (^{18}F).

Axumin 1600 MBq/ml injektionsvätska, lösning

En ml lösning innehåller 1600 MBq fluciklovin (^{18}F) vid dag och tidpunkt för kalibrering (ToC). Aktiviteten per injektionsflaska varierar mellan 1 600 MBq och 16 000 MBq vid dag och tidpunkt för kalibrering.

Axumin 3200 MBq/ml injektionsvätska, lösning

En ml lösning innehåller 3200 MBq fluciklovin (^{18}F) vid dag och tidpunkt för kalibrering (ToC). Aktiviteten per injektionsflaska varierar mellan 3200 MBq och 32 000 MBq vid dag och tidpunkt för kalibrering.

- Övriga innehållsämnen är natriumcitrat, koncentrerad saltsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 ”Axumin innehåller natrium”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Axumin är en klar, färglös lösning i en injektionsflaska.

Axumin 1600 MBq/ml injektionsvätska, lösning

En flerdos injektionsflaska innehåller 1 till 10 ml lösning, motsvarande 1600 MBq till 16 000 MBq vid dag och tidpunkt för kalibrering (ToC).

Axumin 3200 MBq/ml injektionsvätska, lösning

En flerdos injektionsflaska innehåller 1 till 10 ml lösning, motsvarande 3200 MBq till 32 000 MBq vid dag och tidpunkt för kalibrering (ToC).

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Seibersdorf Labor GmbH, 2444 Seibersdorf, Österrike

Norsk medisinsk syklotronsenter AS, 0372 Oslo, Norge.

Advanced Accelerator Applications, 13005 Marseille, FRANKRIKE

Nucleis SA, 4000 Liège, Belgien

GE Healthcare Ltd, Amersham HP7 9LL, Storbritannien.

Advanced Accelerator Applications, 50100, Zaragoza, Spanien

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

Advanced Accelerator Applications, 92210 Saint Cloud, Frankrike

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Den fullständiga produktresumén för Axumin tillhandahålls som ett separat dokument i läkemedlets förpackning, med syfte att ge hälso- och sjukvårdspersonalen ytterligare vetenskaplig och praktisk information om administreringen och användningen av detta radioaktiva läkemedel. Se produktresumén. [Produktresumén ska inkluderas i förpackningen.]