

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Axumin 1.600 MBq/mL soluzione iniettabile

Axumin 3.200 MBq/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Axumin 1.600 MBq/mL soluzione iniettabile

Ogni mL di soluzione contiene 1.600 MBq di fluciclovina (^{18}F) alla data e ora di calibrazione (ToC, *time of calibration*).

L'attività per flaconcino varia da 1.600 MBq a 16.000 MBq alla data e ToC.

Axumin 3.200 MBq/mL soluzione iniettabile

Ogni mL di soluzione contiene 3.200 MBq di fluciclovina (^{18}F) alla data e ToC.

L'attività per flaconcino varia da 3.200 MBq a 32.000 MBq alla data e ToC.

Il fluoro (^{18}F) decade in ossigeno stabile (^{18}O) con un'emivita di 110 minuti emettendo una radiazione positronica di energia massima pari a 634 keV, seguita da radiazioni di annichilazione fotonica di 511 keV.

Eccipienti con effetti noti

Ogni ml di soluzione contiene 7,7 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Axumin è indicato per rilevare con la tomografia ad emissione di positroni (PET) immagini di una recidiva del cancro della prostata in uomini adulti con sospetta recidiva a fronte di livelli ematici elevati di antigene prostatico specifico (PSA) a seguito del trattamento curativo primario.

Per le limitazioni nell'interpretazione di una scansione positiva, vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Una scansione PET con fluciclovina (^{18}F) deve essere eseguita da operatori sanitari opportunamente qualificati.

Le immagini devono essere interpretate unicamente da valutatori che hanno effettuato un training su come interpretare le immagini PET con fluciclovina (^{18}F).

Posologia

L'attività raccomandata per un adulto è pari a 370 MBq di fluciclovina (^{18}F).

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

Non sono necessari aggiustamenti della dose.

Insufficienza renale ed epatica

Axumin non è stato studiato in pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica. Poiché in questi pazienti è possibile che l'esposizione alle radiazioni risulti maggiore, è necessaria un'attenta considerazione dell'attività da somministrare.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di fluciclovina (^{18}F) nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Axumin è per uso endovenoso.

L'attività di fluciclovina (^{18}F) deve essere misurata con un attivimetro immediatamente prima dell'iniezione.

Axumin deve essere somministrato mediante iniezione endovenosa in bolo. Il volume massimo iniettabile raccomandato di Axumin non diluito è 5 mL. Axumin può essere diluito con un fattore di 8 con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). L'iniezione deve essere seguita da un lavaggio endovenoso con soluzione iniettabile sterile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per assicurare la completa somministrazione della dose.

Axumin è per uso multidose.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

Per la preparazione del paziente, vedere paragrafo 4.4.

Acquisizione delle immagini

Il paziente deve distendersi in posizione supina con le braccia sopra la testa. Occorre eseguire una Tomografia Computerizzata (TC) per la correzione dell'attenuazione e la correlazione anatomica. La scansione PET deve iniziare nei 3–5 minuti (target: 4 minuti) successivi al completamento dell'iniezione; si raccomanda un tempo di acquisizione di 3 minuti per posizione del lettino. Prolungare la durata di acquisizione delle immagini nell'area pelvica potrebbe aumentare la sensibilità di rilevazione della malattia. Si raccomanda di iniziare l'acquisizione delle immagini da metà coscia salendo fino alla base del cranio. Il tempo totale di scansione è tipicamente di 20–30 minuti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Giustificazione di un rapporto beneficio/rischio individuale

Per ciascun paziente, l'esposizione a radiazioni deve essere giustificabile in base al possibile beneficio. L'attività somministrata deve essere, in ogni caso, la più bassa ragionevolmente possibile per ottenere le informazioni diagnostiche necessarie.

Il valore di PSA può influenzare l'efficacia diagnostica della PET con fluciclovina (^{18}F) (vedere paragrafo 5.1, Proprietà farmacodinamiche).

Insufficienza renale

Per questi pazienti è necessaria un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio poiché è possibile un'augmentata esposizione alle radiazioni.

Popolazione pediatrica

Per informazioni sull'uso nella popolazione pediatrica, vedere paragrafo 4.2.

Preparazione del paziente

Si deve raccomandare al paziente di non svolgere attività fisica significativa per almeno un giorno prima della scansione con fluciclovina (^{18}F).

Prima della somministrazione di fluciclovina (^{18}F), i pazienti non devono mangiare né bere per almeno 4 ore (ad eccezione di piccole quantità di acqua per l'assunzione di medicinali).

Al fine di ridurre la quantità e l'intensità di un'escrezione precoce nella vescica, che potrebbe mascherare o imitare una recidiva locale di cancro della prostata, i pazienti devono essere informati che possono svuotare la vescica non più tardi di 60 minuti prima dell'iniezione di fluciclovina (^{18}F) e devono poi astenersi dallo svuotarla fino al completamento della scansione.

Interpretazione delle immagini con fluciclovina (^{18}F) e limitazioni d'uso

Le immagini con fluciclovina (^{18}F) devono essere interpretate da personale opportunamente addestrato.

L'interpretazione delle immagini PET con fluciclovina (^{18}F) deve essere visiva. Il sospetto di cancro in sedi tipiche di recidiva prostatica si basa sull'assorbimento di fluciclovina (^{18}F) rispetto ai tessuti circostanti. Per le piccole lesioni (diametro <1 cm), un assorbimento focale superiore al *blood pool* deve porre il sospetto di cancro. Per lesioni di maggiori dimensioni, un assorbimento pari o superiore al midollo osseo pone il sospetto di cancro.

L'impatto della misurazione quantitativa/semiquantitativa dell'assorbimento di fluciclovina (^{18}F) quale supporto all'interpretazione delle immagini non è stato valutato.

Con la PET con fluciclovina (^{18}F) possono verificarsi errori di interpretazione delle immagini (vedere paragrafo 5.1).

L'assorbimento di fluciclovina (^{18}F) non è specifico per il cancro della prostata e può verificarsi in relazione ad altri tipi di cancro, prostatite e iperplasia prostatica benigna. Casi di falsi positivi sono stati descritti anche in associazione a una risposta infiammatoria a seguito di crioterapia e di artefatti dovuti a radiazioni in pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia. Si dovrebbe considerare, laddove appropriato, una correlazione clinica, che può includere la valutazione istopatologica della sospetta sede di recidiva.

Ai fini dell'interpretazione delle immagini PET con fluciclovina (^{18}F), non è necessario l'uso di mezzi di contrasto iodati per via endovenosa o di mezzi di contrasto orali.

Con l'uso di fluciclovina (^{18}F) è stata riportata l'individuazione di recidive di cancro nella prostata/letto prostatico, nei linfonodi regionali, nelle ossa, nei tessuti molli e nei linfonodi non regionali.

L'efficacia diagnostica di fluciclovina (^{18}F) nel rilevare le recidive non è stata indagata in pazienti con sospetto di recidiva dovuto a un innalzamento dei livelli ematici di PSA dopo un trattamento radicale primario con recente risultato positivo alla scintigrafia total-body.

Dopo la procedura

Nelle prime ore successive alla scansione, il paziente deve essere incoraggiato a bere sufficienti quantità di liquidi, con frequenti svuotamenti della vescica al fine di ridurre l'esposizione a radiazioni di quest'organo.

Si raccomanda di evitare i contatti ravvicinati con bambini piccoli e donne in gravidanza nelle prime 12 ore successive all'iniezione.

Avvertenze specifiche

Questo medicinale contiene fino a 39 mg di sodio in ciascuna dose iniettata, equivalente a 2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

L'impatto di agenti antimetabolici e fattori stimolanti le colonie sull'assorbimento di fluciclovina in pazienti con cancro della prostata non è stato studiato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fluciclovina (^{18}F) non è indicata per l'uso nelle donne.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Axumin non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è associata all'insorgenza di cancro e ad un potenziale sviluppo di difetti ereditari. Poiché, con l'attività massima raccomandata di 370 MBq, la dose effettiva è 8,2 mSv, si ritiene che queste reazioni avverse si verifichino con una bassa probabilità.

Tabella delle reazioni avverse

Nell'ambito degli studi clinici, le reazioni avverse sono state segnalate con frequenza comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA.

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Reazioni avverse |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Patologie del sistema nervoso | Disgeusia |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Parosmia |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Reazioni nella sede di iniezione |

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio di fluciclovina (^{18}F), la dose di radiazioni assorbita dal paziente deve essere ridotta ove possibile aumentando l'eliminazione del radionuclide dall'organismo con diuresi forzata e frequenti svuotamenti della vescica ed evacuazioni. Potrebbe essere utile stimare la dose effettiva applicata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Radiofarmaci diagnostici, altri radiofarmaci diagnostici per la rilevazione di tumori, codice ATC: V09IX12.

Meccanismo d'azione

Fluciclovina (^{18}F) è un aminoacido sintetico trasportato attraverso le membrane cellulari di mammiferi da trasportatori degli aminoacidi come LAT-1 e ASCT2. È nota la sovraregolazione delle attività di LAT-1 and ASCT2 nel cancro della prostata, che rappresenta un meccanismo per il maggior accumulo di fluciclovina (^{18}F) nel cancro della prostata.

L'esistenza di una correlazione quantitativa tra l'assorbimento di fluciclovina e un aumentato afflusso nelle cellule non è stata valutata *in vivo* in volontari sani o pazienti con il cancro della prostata.

Effetti farmacodinamici

Alle concentrazioni chimiche usate per gli esami diagnostici, fluciclovina (^{18}F) non sembra avere alcuna attività farmacodinamica.

Efficacia e sicurezza clinica

I dati di efficacia cardine derivano da 115 pazienti arruolati nello studio BED-001 presso l'Università di Emory. I pazienti erano soggetti adulti e in età avanzata con sospetto di recidiva basata su livelli ematici elevati di PSA dopo un trattamento curativo primario del carcinoma prostatico localizzato e con risultato negativo alla scintigrafia ossea. I pazienti non chirurgicamente trattati erano stati in terapia almeno 2 anni prima. La PET-TC con fluciclovina (^{18}F) è stata effettuata limitatamente alla regione addominale-pelvica.

I dati istopatologici dello standard di riferimento (“*standard of truth*”) erano disponibili per 99 pazienti su 115. La valutazione istologica delle sedi extraprostatiche (linfonodi regionali o sedi distanti) è stata effettuata solo per le sedi risultate positive agli esami di immagine.

L'efficacia diagnostica della PET-TC con fluciclovina (^{18}F) per la rilevazione delle recidive complessive (in qualsiasi sede) e in 3 differenti sedi (prostata/letto prostatico, linfonodi pelvici e metastasi distanti) è presentata nella Tabella 1. Le metastasi distanti includono linfonodi distali, tessuti molli e ossa.

Tabella 1. Prestazione diagnostica, basata sul paziente e sulla regione, della PET-TC con fluciclovina (^{18}F) rispetto al referto istopatologico

| | Basata sul paziente | Sede | | |
|-------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------|
| | | Prostata e letto prostatico | Linfonodi pelvici | Extraprostatica (recidiva pelvica e distale) |
| N | 105 | 97 | 24 | 29 |
| Veri positivi n (%) | 73 (69,5) | 57 (58,8) | 23 (95,8) | 27 (93,1) |
| Falsi positivi n (%) | 19 (18,1) | 27 (27,8) | 1 (4,2) | 2 (6,9) |
| Veri negativi n (%) | 12 (11,4) | 12 (12,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Falsi negativi n (%) | 1 (1,0) | 1 (1,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Sensibilità [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%] |
| Specificità [IC 95%] | 38,7% (12/31) [21,8 - 57,8%] | 30,8% (12/39) [17,0 - 47,6%] | | |
| Rapporto di probabilità positivo [IC 95%] | 1,61 [1,22 - 2,13] | 1,42 [1,15 - 1,75] | | |
| Rapporto di probabilità negativo [IC 95%] | 0,03 [0 - 0,26] | 0,06 [0,01 - 0,41] | | |

Usando i risultati di altre modalità di immagine rilevanti e del follow-up clinico come standard di riferimento nella popolazione arruolata, la sensibilità e la specificità basate sul paziente della PET-TC con fluciclovina (^{18}F) per la rilevazione delle recidive localizzate nella prostata/ letto prostatico sono risultate rispettivamente pari al 94,7% (89/94) (IC 95%: 88,0-98,3%) e al 54,8% (17/31) (IC 95%: 36-72,7%). Per la rilevazione delle recidive extraprostatiche (linfonodi regionali e/o metastasi distali) la sensibilità è stata dell'84,2% (32/38) (IC 95%: 68,7-94%) e la specificità dell'89,7% (78/87) (IC 95%: 81,3-95,2%).

L'efficacia diagnostica basata sul paziente della PET-TC con fluciclovina (^{18}F) in rapporto ai livelli ematici di PSA è mostrata nella Tabella 2.

Tabella 2. Effetto del livello ematico di PSA sulla prestazione diagnostica basata sul paziente della PET-TC con fluciclovina (¹⁸F) nell'ambito dello studio BED-001 (Emory)

| | PSA (ng/mL) | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | ≤1,05 | >1,05 - ≤3,98 | >3,98 - ≤8,90 | >8,90 |
| N. di soggetti inclusi nell'analisi | 16 | 31 | 25 | 27 |
| Veri positivi (%) | 3 (18,8) | 23 (74,2) | 20 (80) | 23 (85,2) |
| Falsi positivi (%) | 4 (25) | 5 (16,1) | 4 (16) | 4 (14,8) |
| Veri negativi (%) | 8 (50) | 3 (9,7) | 1 (4) | |
| Falsi negativi (%) | 1 (6,3) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Sensibilità [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%] |
| Specificità [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%] | |

Nell'ambito di un ulteriore studio, BED-002, è stata condotta una lettura in cieco, da parte di 3 operatori, delle immagini PET-TC con fluciclovina (¹⁸F) sul sottogruppo di dati dei pazienti di Emory relativi allo studio BED-001. Le letture in cieco sono state confrontate con lo *standard of truth* istopatologico. La sensibilità di fluciclovina (¹⁸F) basata sul paziente è risultata superiore all'88,6% per tutte e tre le letture, mentre la specificità è risultata compresa tra il 17,2 e il 53,6%.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Axumin in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la diagnosi del metabolismo degli aminoacidi nei tumori solidi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Subito dopo la somministrazione, fluciclovina (¹⁸F) si distribuisce al fegato (14% dell'attività somministrata), al pancreas (3%), ai polmoni (7%), al midollo osseo rosso (12%) e alla parete cardiaca (4%).

Fluciclovina non viene incorporata nelle proteine né viene metabolizzata *in vivo*.

Assorbimento a livello di organi

Fluciclovina (¹⁸F) si accumula nel tessuto di cancro della prostata e di altri tipi di cancro ma anche nei tessuti normali e altre patologie prostatiche (quali iperplasia prostatica benigna, prostatite cronica, iperplasia intraepiteliale prostatica di alto grado). Inoltre, l'assorbimento di fluciclovina potrebbe aumentare per effetto di una reazione infiammatoria a un trattamento recente con radioterapia o crioterapia.

Fluciclovina (¹⁸F) viene assorbita in via preferenziale nelle cellule di cancro della prostata rispetto ai tessuti normali circostanti. L'assorbimento da parte delle cellule tumorali è rapido, con il maggiore contrasto tra tessuto tumorale e tessuto normale rilevato tra 4 e 10 minuti dopo l'iniezione e continua per circa 30 minuti, con una riduzione del 61% nell'assorbimento tumorale medio a 90 minuti dall'iniezione.

Il *washout* dell'attività dalla maggior parte degli organi e dei tessuti (ad eccezione del pancreas) avviene in maniera lenta. L'attività a livello cerebrale è bassa. Aumentando il tempo post-iniezione, l'assorbimento distribuito diventa evidente ed è perlopiù associato al muscolo scheletrico. Il *washout* dell'attività di ^{18}F dal sangue è tale che circa la metà della concentrazione ematica massima di ^{18}F viene raggiunta entro circa 1 ora dalla somministrazione.

Eliminazione

La principale via di eliminazione è renale. L'escrezione urinaria è lenta: raggiunge il 3% circa della radioattività somministrata entro 4 ore e il 5% entro 24 ore.

Emivita

L'emivita effettiva di fluciclovina (^{18}F) corrisponde all'emivita radioattiva del fluoro (^{18}F), che è pari a circa 110 minuti.

Insufficienza renale/epatica

Il profilo farmacocinetico nei pazienti con insufficienza renale o epatica non è stato caratterizzato.

Negli studi *in vitro*, fluciclovina (^{18}F) non è stata assorbita dai comuni trasportatori di farmaci, il che indica un potenziale trascurabile di interazione con altri medicinali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicologia su ratti e cani hanno documentato un tasso di mortalità pari a zero con la somministrazione di una singola iniezione endovenosa. Non è stata osservata tossicità nei ratti e nei cani con dosi ripetute fino a 1000 mcg/kg/die per un periodo di 14 giorni. Questo medicinale non è inteso per la somministrazione regolare o continua. Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità a lungo termine.

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Citrato di sodio
Acido cloridrico concentrato
Idrossido di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nei paragrafi 6.6 e 12.

6.3 Periodo di validità

Axumin 1.600 MBq/mL soluzione iniettabile

8 ore da ToC.

Axumin 3.200 MBq/mL soluzione iniettabile

10 ore da ToC.

In uso

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 8 ore con Axumin 1.600 MBq/mL e per 10 ore con Axumin 3.200 MBq/mL.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/prelievo della dose/diluizione precluda il rischio di contaminazione microbiologica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Se non usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

I radiofarmaci devono essere conservati in conformità con la normativa nazionale relativa ai prodotti radioattivi.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Axumin viene fornito in un flaconcino di vetro di tipo I da 10 mL o 15 mL, chiuso con un tappo di gomma clorobutilica o bromobutilica o clorobutile rivestito di fluoro e ghiera in alluminio.

Axumin 1.600 MBq/mL soluzione iniettabile

Un flaconcino contiene 1–10 mL di soluzione, corrispondenti a 1.600–16.000 MBq all'ora di calibrazione.

Axumin 3.200 MBq/mL soluzione iniettabile

Un flaconcino contiene 1–10 mL di soluzione, corrispondenti a 3.200–32.000 MBq all'ora di calibrazione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Per effetto del processo di produzione, alcuni flaconcini sono distribuiti con tappi di gomma forati.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Avvertenza generale

I radiofarmaci devono essere presi in consegna, utilizzati e somministrati solo da personale autorizzato negli ambiti clinici designati. La presa in consegna, la conservazione, l'utilizzo, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti alle normative e/o alle appropriate autorizzazioni rilasciate dall'autorità competente.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare sia i requisiti di sicurezza dalle radiazioni che quelli di qualità farmaceutica. Occorre adottare opportune precauzioni per garantire l'asepsi.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

Se in qualsiasi momento durante la preparazione di questo medicinale l'integrità del flaconcino viene compromessa, il flaconcino non deve essere utilizzato.

Le procedure di somministrazione devono essere effettuate in modo da minimizzare il rischio di contaminazione del medicinale e di irradiazione per gli operatori. È obbligatorio usare una protezione adeguata.

La somministrazione di radiofarmaci espone altre persone a rischi derivanti da radiazione esterna o contaminazione a causa di schizzi di urine, vomito, ecc. È necessario pertanto adottare misure di protezione contro le radiazioni in conformità con la normativa nazionale.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 maggio 2017
Data del rinnovo più recente: 10 febbraio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

Nella tabella 3 sono riportate, per i pazienti adulti, le dosi stimate di radiazioni assorbite a seguito dell'iniezione endovenosa di fluciclovina (^{18}F). I valori sono calcolati sui dati della biodistribuzione nell'uomo mediante il software OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/Exponential Modeling).

Tabella 3: Dosi stimate di radiazioni assorbite negli adulti a seguito della somministrazione di Axumin

| Organo/tessuto | Dose media assorbita per unità di attività somministrata (μGy/MBq) |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Ghiandole surrenali | 16 |
| Cervello | 9 |
| Mammelle | 14 |
| Parete della colecisti | 17 |
| Parete del tratto inferiore dell'intestino crasso | 12 |
| Parete dell'intestino tenue | 13 |
| Parete dello stomaco | 14 |
| Parete del tratto superiore dell'intestino crasso | 13 |
| Parete cardiaca | 52 |
| Reni | 14 |
| Fegato | 33 |
| Polmoni | 34 |
| Muscoli | 11 |
| Ovaie | 13 |
| Pancreas | 102 |
| Midollo osseo rosso | 25 |
| Cellule osteogeniche | 23 |
| Pelle | 8 |
| Milza | 24 |
| Testicoli | 17 |
| Timo | 12 |
| Tiroide | 10 |
| Parete della vescica | 25 |
| Utero | 45 |
| Intero corpo | 13 |
| Dose efficace | 22 (μSv/MBq) |

La dose efficace per gli adulti risultante dalla somministrazione dell'attività raccomandata di 370 MBq di fluciclovina (¹⁸F) è 8,2 mSv. Per un'attività somministrata di 370 MBq, le dosi tipiche di radiazioni per gli organi critici, pancreas, parete cardiaca e parete uterina sono rispettivamente di 37,8 mGy, 19,1 mGy e 16,5 mGy.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Metodo di preparazione

Il medicinale può essere diluito fino a un fattore di 8 con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

Prelevare il contenuto del flaconcino in condizioni di asepsi. Non aprire il flaconcino prima di aver disinfettato il tappo; prelevare la soluzione attraverso il tappo con una siringa monodose dotata di adeguata schermatura protettiva e ago sterile monouso oppure con un sistema automatico autorizzato.

Non utilizzare il medicinale se l'integrità del flaconcino è compromessa.

Axumin deve essere utilizzato solo quando il volume di iniezione è superiore a 0,5 mL (circa 2 ore dopo l'ora di calibrazione per Axumin 1.600 MBq/mL e 4 ore dopo l'ora di calibrazione per Axumin 3.200 MBq/mL).

Con un volume di iniezione compreso tra 0,5 e 1 mL si devono usare unicamente siringhe di dimensioni adatte (1 mL).

Controllo di qualità

Controllare visivamente la soluzione prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo soluzioni limpide, prive di particelle visibili.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

Advanced Accelerator Applications Molecular Imaging France S.A.S.
27 Boulevard Jean Moulin
13005 Marseille,
Francia

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

Advanced Accelerator Applications Molecular Imaging Italy S.r.l.
Via Piero Maroncelli 40
47014
Meldola (FC)
Italia

Advanced Accelerator Applications Molecular Imaging France S.A.S.
3 Rue Charles Lauer
92210 Saint-Cloud
Francia

Synektik Pharma Sp. z o.o.
ul. Keramzytowa 16
96-320 Mszczonów
Polonia

Advanced Accelerator Applications Molecular Imaging Ibérica, S.L.U.
C/ Josep Anselm Clave 100
Esplugues de Llobregat
08950 Barcelona
Spagna

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Axumin in ogni Stato-membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si assicurerà che, in ciascun Stato-membro in cui è prevista l'immissione in commercio di Axumin, tutti gli operatori sanitari che si prevede utilizzeranno Axumin abbiano accesso ai materiali autodidattici del programma educativo al fine di ridurre il rischio di errori di interpretazione dell'esame PET.

I materiali autodidattici per gli operatori sanitari dovranno contenere i seguenti elementi chiave:

- o distribuzione fisiologica di fluciclovina
- o linee guida per l'interpretazione delle immagini
- o esempi di risultati accidentali alla PET-TC con fluciclovina
- o esempi di risultati positivi e negativi alla PET-TC con fluciclovina
- o casi dimostrativi con interpretazione delle immagini da parte di un esperto