

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dopacis 90 MBq/mL solução injectável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL contém 90 MBq de fluorodopa (¹⁸F) à data da calibração da radioactividade.

A radioactividade total por frasco varia entre 90 MBq e 900 MBq à data e hora da calibração.

O Flúor-18 (¹⁸F) decai para oxigénio estável (¹⁸O) por emissão de positrões de energia máxima de 634 keV, seguida por radiação de aniquilação fotónica de 511 keV. O período de semi-desintegração do ¹⁸F é de 110 minutos

Excipiente com efeito conhecido:

Um mL de Dopacis contém 2,6 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável.

Solução límpida e incolor, com um pH entre 4,0 e 5,5.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

A fluorodopa (¹⁸F) é indicada para utilização em tomografia por emissão de positrões (PET).

Neurologia

A PET com Fluorodopa (¹⁸F) é indicada para a detecção de perda de terminais neuronais dopaminérgicos funcionais no *striatum* em doentes com síndromes parkinsónicos clinicamente não determinados. Pode ser utilizado para distinguir o tremor essencial dos síndromes parkinsónicos relacionados com as doenças degenerativas que afectam o sistema nigroestriatal (doença de Parkinson (DP), atrofia multissistémica e paralisia supranuclear progressiva).

A PET com fluorodopa (¹⁸F), isoladamente, não consegue discriminar diferentes síndromes parkinsónicos relacionados com as doenças degenerativas que afectam o sistema nigroestriatal. Também não consegue discriminar a DP com e sem tremor.

Oncologia

Com base nos estudos imagiológicos, a PET com fluorodopa (¹⁸F) permite uma abordagem funcional às patologias, órgãos ou tecidos nos quais se procura um aumento do transporte intracelular e da descarboxilação do aminoácido di-hidroxifenilalanina. As seguintes indicações foram particularmente documentadas:

Diagnóstico.

- Diagnóstico e localização de um insulinoma no caso de hiperinsulinismo em lactentes e crianças
- Diagnóstico e localização de tumores glómicos em doentes com uma mutação do gene D da sub-unidade da succinato desidrogenase
- Localização de feocromocitomas e paragangliomas.

Estadiamento

- Feocromocitomas e paragangliomas
- Tumores carcinóides bem diferenciados do tracto intestinal.

Detectção no caso de suspeita razoável de doença recorrente ou residual

- Tumores cerebrais primários limitados aos gliomas de grau alto (grau III e IV)
- Feocromocitomas e paragangliomas
- Carcinoma medular da tiróide com nível elevado de calcitonina sérica
- Tumores carcinóides bem diferenciados do tracto intestinal
- Outros tumores digestivos endócrinos quando o resultado da cintigrafia dos receptores da somatostatina é negativo.

Dopacis é indicado:

- nos adultos para neurologia e oncologia,
- em lactentes recém-nascidos a adolescentes, em oncologia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Em oncologia, a actividade habitualmente recomendada para um adulto pode variar de 2 a 4 MBq/kg de peso corporal, dependendo do equipamento PET e do modo de aquisição utilizado.

Nas indicações neurológicas, a actividade habitualmente recomendada para um adulto pode variar de 1 a 2 MBq/kg de peso corporal, dependendo do equipamento PET e do modo de aquisição utilizado.

Para uso repetido, ver secção 4.4.

População pediátrica

Existem dados clínicos muito limitados sobre a segurança e eficácia deste produto em doentes com menos de 18 anos de idade, excepto na pesquisa de insulinoma em lactentes ou em crianças muito pequenas. A utilização em crianças e adolescentes nas indicações oncológicas tem de ser cuidadosamente ponderada, com base nas necessidades clínicas e avaliação do perfil de benefício/risco neste grupo de doentes. A actividade a ser administrada a crianças e adolescentes pode variar de 2 a 4 MBq/kg de peso corporal, dependendo do equipamento PET e do modo de aquisição utilizado.

Doentes com compromisso da função renal

Não foram realizados estudos exaustivos de determinação da dose e ajuste da mesma com este medicamento nas populações normal e especial. A farmacocinética da fluorodopa (¹⁸F) nos doentes com compromisso da função renal não foi caracterizada.

Modo de administração

Para a preparação do doente, ver secção 4.4.

Precauções a ter em conta antes do manuseamento ou administração do medicamento

A actividade de fluorodopa (¹⁸F) deve ser medida com um activímetro imediatamente antes da injecção.

A injecção de fluorodopa (¹⁸F) tem de ser intravenosa para evitar irradiação em resultado de extravasamento local bem como artefactos nas imagens.

O produto deve ser administrado **lentamente** por injecção intravenosa directa **ao longo de um período aproximado de um minuto**.

Obtenção de imagens

Neurologia

Obtenção de:

- imagens cerebrais PET “dinâmicas” a partir da injecção, durante 90 a 120 min., ou
- PET “estática” simples a começar 90 min. após a injecção.

Oncologia

- Focos na zona hepática, pancreática e cervical: imagens “estáticas” iniciais a começar 5 min. após a injecção,
ou obtenção “dinâmica” a começar logo após a injecção durante cerca de dez minutos.
- Tumores cerebrais: obtenção “estática” entre 10 e 30 min. após a injecção.
- Corpo total: imagens geralmente obtidas 60 min. após a injecção.

4.3 Contra-indicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Justificação individual do perfil de benefício/risco

Para cada doente, a exposição à radiação deve ser justificável pelo benefício provável. A actividade administrada deve, em qualquer caso, ser tão baixa quanto razoavelmente possível para a obtenção das informações de diagnóstico necessárias.

Em doentes com função renal reduzida, é necessária uma ponderação cuidadosa da indicação, dado que é possível um aumento da exposição à radiação nestes doentes.

Nos doentes com uma mutação do gene B da sub-unidade da succinato desidrogenase, Dopacis não é indicado no diagnóstico e localização dos tumores glómicos.

População pediátrica

População pediátrica, ver secção 4.2. ou 5.1., conforme adequado.

É necessária uma ponderação cuidadosa da indicação, dado que a dose eficaz por MBq é mais elevada do que nos adultos (ver secção 11 “Dosimetria”).

Uso repetido

Os dados sobre o uso repetido de fluorodopa (¹⁸F) são limitados. É aconselhável não injectar Dopacis antes de 5 dias depois da primeira administração.

Preparação do doente

Os doentes devem estar em jejum há pelo menos 4 horas, com quantidades ilimitadas de água, antes da administração de Dopacis.

Para a obtenção de imagens da melhor qualidade e para reduzir a exposição à radiação da bexiga, os doentes devem ser encorajados a beber quantidades suficientes e a esvaziar a bexiga antes e depois do exame PET.

Nas indicações neurológicas, recomenda-se a paragem de qualquer tratamento anti-parkinsónico pelo menos 12 horas antes do exame.

Nas indicações oncológicas, recomenda-se a paragem de qualquer tratamento com glucagon pelo menos 12 horas antes do exame.

Em indicações neurológicas, a administração de 200 mg de entacapona uma hora antes da injecção de fluorodopa (¹⁸F) é uma prática habitual.

Advertências gerais

Recomenda-se evitar o contacto físico estreito entre o doente e crianças pequenas durante as 12 primeiras horas após a injecção.

Os radiofármacos só devem ser recebidos, utilizados e administrados apenas por pessoas autorizadas em instalações clínicas designadas. A sua recepção, armazenamento, utilização, transferência e eliminação estão sujeitos aos regulamentos e/ou licenças adequadas das autoridades oficiais competentes.

Os radiofármacos devem ser preparados pelo utilizador de um modo que satisfaça tanto a segurança da radiação como os requisitos de qualidade farmacêutica. Devem ser tomadas precauções assépticas adequadas.

Advertências específicas

No caso da ocorrência de hipersensibilidade ou reacções anafilácticas, a administração do medicamento deve ser suspensa de imediato e, se necessário, deve iniciar-se um tratamento intravenoso. Para permitir uma acção imediata em situações de urgência, devem estar imediatamente disponíveis os medicamentos e os equipamentos necessários, como o tubo endotraqueal e o ventilador.

Advertências relacionadas com os excipientes:

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é essencialmente ‘livre de sódio’.

As precauções relativas ao perigo ambiental estão incluídas na secção 6.6.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Carbidopa, inibidores da enzima catecol-O-metil transferase (COMT), como entacapona ou nitecapona: a administração antes da injecção de fluorodopa (¹⁸F) pode aumentar a biodisponibilidade da fluorodopa(¹⁸F) no cérebro através da inibição da descarboxilase periférica e da redução do metabolismo periférico da fluorodopa (¹⁸F) com a formação da 3-O-metil-6-fluoro (¹⁸F) L DOPA.

A biodisponibilidade de fluorodopa no cérebro pode ser aumentada pelo pré-tratamento com inibidores do aminoácido aromático da enzima decarboxilase (AAAD), como carbidopa, que bloqueiam a conversão periférica de fluorodopa em fluorodopamina, ou inibidores da enzima catecol-O-metil transferase (COMT), como entacapona e nitecapona, que diminuem a degradação periférica de fluorodopa em 3-O-metil-6-fluorodopa.

Carbidopa: foi notificado um caso de hiperinsulinismo congénito em que a captação de fluorodopa no pâncreas deixou de ser detectável após a administração de carbidopa.

Glucagon: o glucagon afecta a captação de fluorodopa (¹⁸F) no pâncreas ao interagir com a função pancreática da célula beta.

Haloperidol: um aumento da dopamina intracerebral causado pelo haloperidol pode aumentar a acumulação de fluorodopa (¹⁸F) no cérebro.

Reserpina: a reserpina pode esvaziar o conteúdo das vesículas intraneuronais e, por conseguinte, impedir a retenção de fluorodopa (¹⁸F) no cérebro.

Inibidores da MAO (Monoamina Oxidase): o uso concomitante de inibidores da MAO, pode aumentar a acumulação de fluorodopa (18F) no cérebro.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Quando se pretende proceder a uma administração de radiofármacos a uma mulher com potencial para engravidar, é importante determinar se ela está ou não grávida. Qualquer mulher a quem lhe tenha faltado uma menstruação deve ser considerada grávida até prova em contrário. No caso de dúvida acerca da potencial gravidez (menstruação em falta, períodos menstruais irregulares, etc.), devem ser oferecidas à doente técnicas alternativas que não utilizam radiação ionizante (se existentes).

Gravidez

Dopacis é contra-indicado na gravidez (ver secção 4.3).

Os dados disponíveis são insuficientes para abordar os efeitos do produto durante a gravidez. Não foram efectuados estudos de reprodução em animais.

Amamentação

A fluorodopa (¹⁸F) será excretada no leite materno.

Antes da administração de radiofármacos a uma mãe a amamentar, deve ser ponderada a possibilidade de adiamento da administração do radionuclido até a mãe deixar de amamentar e qual será a escolha de radiofármacos mais adequada, tendo em conta a secreção da actividade no leite materno. Se a administração for considerada necessária, a amamentação deve ser interrompida durante 12 horas e o leite extraído terá de ser eliminado.

O contacto estreito com lactentes deve ser restringido durante as 12 primeiras horas após a injecção.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Dopacis tem uma influência insignificante ou nenhuma sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos adversos descritos são apresentados em baixo por Classe de Sistema de Órgãos, com uma frequência desconhecida (impossível de calcular com base nos dados disponíveis):

Classes de Sistemas de Órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reacções adversas (Termos mais utilizados)	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Sensação de ardor	Desconhecida
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local de aplicação, dor, calor no local de aplicação	Desconhecida

A dor no local da injecção foi descrita como tendo desaparecido no espaço de alguns minutos, sem tratamento.

Foi notificado na literatura um caso de crise carcinóide relacionada com uma injecção administrada com demasiada rapidez.

A exposição a radiação ionizante está ligada à indução de neoplasias e a um potencial para o desenvolvimento de defeitos hereditários. Na medida em que a dose eficaz é de 7 mSv quando se procede à administração da actividade máxima recomendada de 280 MBq (para um indivíduo de 70 kg), prevê-se a ocorrência destas reacções adversas com uma probabilidade baixa.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções 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 reacções adversas através:

INFARMED, I.P.

Direcção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Na eventualidade da administração de uma dose superior de radiação com fluorodopa (¹⁸F), a dose absorvida pelo doente deve ser reduzida quando possível através do aumento da eliminação do radionuclídeo do organismo por diurese forçada e esvaziamento frequente da bexiga. Pode ser útil calcular a dose eficaz que foi aplicada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 19.5 - Meios de diagnóstico. Preparações radiofarmacêuticas (radiofármacos), código ATC: V09IX05

Nas concentrações químicas e actividades recomendadas para os exames de diagnóstico, a fluorodopa (¹⁸F) não parece ter qualquer actividade farmacodinâmica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Estudos efectuados em indivíduos saudáveis após a administração de fluorodopa (¹⁸F) mostraram uma distribuição ubíqua da actividade em todos os tecidos orgânicos.

CaptAÇÃO no tecido alvo

A fluorodopa (¹⁸F) é o análogo de um aminoácido aromático rapidamente acumulado pelos tecidos-alvo, sobretudo no *striatum* do cérebro humano, e convertido em dopamina, o neurotransmissor da família das catecolaminas.

Eliminação

A fluorodopa (¹⁸F) é eliminada pelos rins, 50% é removida passadas 0,7 horas e 50% passadas 12 horas.

Semi-vida

A fluorodopa (¹⁸F) é eliminada por uma cinética bi-exponencial com uma semi-vida biológica de 12 horas (67-94%) e uma semi-vida física de 1,7 a 3,9 horas (6-33%). Estas duas semi-vidas dependem da idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos toxicológicos com ratos demonstraram que, com uma única injecção IV de 5 mL/kg de uma preparação de fluorodopa inactiva contendo mais de 100 vezes a quantidade de substância activa e impurezas contidas em Dopacis, não se observaram casos de morte. A mesma preparação não exibiu qualquer actividade mutagénica no teste de Ames.

Não foram efectuados estudos de toxicidade crónica, estudos de carcinogenicidade a longo prazo nem estudos da função reprodutiva.

Esta substância não se destina a uma administração regular ou contínua.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido acético
Acetato de sódio
Ácido ascórbico
Edetato disódico
Água para injectáveis

6.2 Incompatibilidade

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

12 horas a partir da hora de produção.
Após a primeira utilização, conservar no frigorífico (2-8°C).

A data e a hora de validade são indicadas na embalagem original e no rótulo do frasco.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de chumbo de origem.
Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

Este medicamento deve ser conservado de acordo com os regulamento nacionais referentes a medicamentos radioactivos.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro multidose de tipo I incolor de 15 mL, fechado com uma rolha de borracha revestida a teflon e selado com um a tampa de alumínio.

Acondicionamento: um frasco multidose contendo 1 a 10 mL de solução, correspondente a 90 a 900 MBq no momento da calibração.

6.6 Precauções especiais de eliminação

A administração de radiofármacos cria riscos para terceiros decorrentes da radiação externa ou contaminação por derramamentos de urina, vômitos, etc. É necessário tomar precauções de protecção contra a radiação em conformidade 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

CIS bio international
RN 306-Saclay
B.P. 32
F-91192 Gif-sur-Yvette Cedex

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

5356845

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

Data da primeira autorização: 02/02/2011

Data da última renovação: 11/03/2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/12/2020

11. DOSIMETRIA

Os dados abaixo apresentados provêm do ICRP N.º 106 e são calculados de acordo com as seguintes suposições: 100% da actividade da Flúor-18 distribui-se de forma homogénea no organismo e é eliminada através dos rins com semi-vidas biológicas de 1 hora (50%) e 12 horas (50%), independentemente da idade.

Órgão	Dose absorvida por actividade unitária administrada (mGy/MBq)				
	Adulto	15 anos	10 anos	5 anos	1 ano
Supra-renais	0,0099	0,0130	0,0190	0,0310	0,0550
Bexiga	0,3000	0,3800	0,5700	0,7800	1,0000
Superfícies ósseas	0,0096	0,0120	0,0180	0,0280	0,0510
Cérebro	0,0071	0,0088	0,0150	0,0240	0,0440
Glândula mamária	0,0067	0,0085	0,0130	0,0210	0,0390
Vesícula biliar	0,0100	0,0130	0,0200	0,0290	0,0500
Tracto gastrointestinal					
Estômago	0,0095	0,0120	0,0180	0,0280	0,0500
Intestino delgado	0,0130	0,0170	0,0260	0,0390	0,0650
Colon	0,0150	0,0180	0,0270	0,0410	0,0630
(Intestino grosso superior)	0,0120	0,0150	0,0230	0,0360	0,0590
(Intestino grosso inferior)	0,0180	0,0220	0,0330	0,0470	0,0690
Coração	0,0089	0,0110	0,0180	0,0280	0,0500
Rins	0,0310	0,0370	0,0520	0,0780	0,1400
Fígado	0,0091	0,0120	0,0180	0,0290	0,0520
Pulmões	0,0079	0,0100	0,0160	0,0250	0,0460
Músculos	0,0099	0,0120	0,0190	0,0300	0,0510
Esófago	0,0082	0,0100	0,0160	0,0250	0,0470
Ovários	0,0170	0,0220	0,0330	0,0470	0,0740
Pâncreas	0,0100	0,0130	0,0200	0,0310	0,0560
Medula óssea	0,0098	0,0120	0,0190	0,0270	0,0470
Pele	0,0070	0,0085	0,0140	0,0220	0,0400
Baço	0,0095	0,0120	0,0180	0,0290	0,0530
Testículos	0,0130	0,0180	0,0300	0,0450	0,0700
Timo	0,0082	0,0100	0,0160	0,0250	0,0470
Tiróide	0,0081	0,0100	0,0170	0,0270	0,0500
Útero	0,0280	0,0330	0,0530	0,0750	0,1100
Órgãos restantes	0,0100	0,0130	0,0190	0,0300	0,0520
Dose eficaz (mSv/MBq)	0,0250	0,0320	0,0490	0,0700	0,1000

A dose eficaz resultante da administração de uma actividade de 280 MBq para um adulto que pese 70 kg é de cerca de 7 mSv. Para uma actividade administrada de 280 MBq, a dose de radiação típica para os órgãos-alvo são: supra-renais 2,8 mGy, cérebro 2,0 mGy, pâncreas 2,8 mGy e tiróide 2,3 mGy, e as doses de radiação típica para os órgãos críticos são: bexiga 84 mGy, útero 7,8 mGy, rins 8,7 mGy.

12. INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

Tal como sucede com qualquer produto farmacêutico, se a integridade deste frasco for comprometida em algum momento da preparação, o mesmo não deverá ser utilizado.

A embalagem deve ser verificada antes da utilização e a actividade medida com um calibrador de doses.

A solução deve ser visualmente inspeccionada antes da utilização e só deve ser utilizada uma solução limpida livre de partículas visíveis.

O frasco deve ser mantido dentro da embalagem de chumbo e não deve ser aberto. Após a desinfecção da rolha, retire a solução através da rolha utilizando uma seringa estéril descartável equipada com a protecção adequada e uma agulha estéril descartável.

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

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do INFARMED.