

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fluorocolina (^{18}F) CIS Bio International 225 MBq/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml contém 225 MBq de cloreto de fluorocolina (^{18}F), também conhecido como cloreto de fluorometilcolina (^{18}F), à data e hora da calibração.

A radioatividade total por frasco para injetáveis varia entre 112 MBq e 3375 MBq à data e hora da calibração.

O flúor-18 decai para oxigénio estável com uma semivida de aproximadamente 110 minutos ao emitir uma radiação positrónica de energia máxima de 633 keV, seguida por radiação de aniquilação fotónica de 511 keV.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada ml de solução contém 3,54 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução incolor e límpida, com um pH entre 4,5 e 7,5.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

O cloreto de fluorocolina (^{18}F) é indicado para utilização em tomografia por emissão de positrões (PET) em adultos do sexo masculino.

Fluorocolina (^{18}F) CIS bio international é utilizado em exames de imagiologia, realizados em doentes submetidos a procedimentos diagnósticos oncológicos, descrevendo a função ou doenças em que o influxo potenciado de colina a órgãos ou tecidos específicos é o alvo do diagnóstico.

As seguintes indicações para PET com cloreto de fluorocolina (^{18}F) foram especialmente documentadas:

- Estadiamento inicial do cancro da próstata em doentes de alto risco, uma categoria definida de acordo com diretivas profissionais.

- Localização de recorrência local, regional ou metastática, em caso de concentrações séricas crescentes do antígeno específico da próstata (PSA).

4.2 Posologia e modo de administração

Este medicamento destina-se apenas a utilização em determinadas instalações de Medicina Nuclear e só deve ser manuseado por pessoal autorizado.

Posologia

Adultos e idosos

A atividade recomendada para um adulto com 70 kg de peso corporal é de 100 a 400 MBq, de acordo com o peso corporal do doente, o tipo de câmara utilizado e o modo de aquisição.

O volume máximo de solução a ser administrado não pode ser superior a 10 ml.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Fluorocolina (^{18}F) CIS bio international na população pediátrica.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais de ajuste posológico em doentes com compromisso renal.

O perfil farmacocinético do cloreto de fluorocolina (^{18}F) em doentes com compromisso renal não foi caracterizado.

Modo de administração

Frasco para injetáveis multidoses, pronto para ser utilizado em injeção intravenosa direta.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

A radioatividade do cloreto de fluorocolina (^{18}F) tem de ser medida com um ativímetro imediatamente antes da injeção.

A injeção tem de ser estritamente intravenosa, de modo a evitar a irradiação, em sequência de um extravasamento local, assim como os artefactos de imagem.

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

Para a preparação do doente, ver secção 4.4.

Aquisição de imagem

No caso do cancro da próstata, é recomendada a realização de uma aquisição de PET dinâmica sobre a pélvis, incluindo o leito prostático, durante 8 minutos, começando 1 minuto depois da injeção, ou se não for exequível uma aquisição estática de 2 minutos a começar 1 minuto após a injeção.

Para todas as outras localizações, é normalmente recomendado realizar uma aquisição PET estática de corpo inteiro a começar 10 a 20 minutos depois da injeção.

Se houver alguma dúvida sobre potenciais lesões com uma absorção lenta (por exemplo, imagens estáticas negativas, enquanto os níveis séricos do PSA estão elevados), pode ser realizada uma segunda aquisição estática a começar 60 minutos depois da injeção.

4.3 Contraindicações

- 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 de benefício/risco

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

Compromisso renal

Em doentes com função renal reduzida, é necessária uma análise muito cuidadosa da indicação, uma vez que é possível uma exposição acrescida à radiação.

População pediátrica

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

Preparação do doente

Fluorocolina (^{18}F) CIS bio international deve ser administrado aos doentes em jejum, durante um período mínimo de quatro horas sem qualquer restrição hídrica.

Os doentes devem ser encorajados a beber quantidades suficientes e a esvaziar a bexiga, especialmente entre a aquisição dinâmica e a aquisição estática de imagens de corpo inteiro, e frequentemente depois do exame, de modo a reduzir a exposição à radiação.

Interpretação de imagens

Condições benignas ou malignas, que não sejam o cancro da próstata, podem resultar numa absorção significativa de fluorocolina (^{18}F) e, por conseguinte, dar origem a resultados falsos positivos, quando o rastreio do cancro da próstata é o objetivo da PET com fluorocolina (^{18}F). Podem ser necessárias técnicas de diagnóstico adicionais para a determinação da alteração patológica responsável, para complementar a informação obtida pela PET com fluorocolina (^{18}F).

Após o procedimento

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

Advertências específicas

Tem sido amplamente notificada a deteção de metástases do cancro da próstata nos ossos, nódulos linfáticos ou pulmões através de PET/CT com fluorocolina (^{18}F). Contudo, foram

obtidas menos provas, em caso de cancro da próstata, sobre a importância e a natureza do foco de absorção de fluorocolina (^{18}F) noutros órgãos.

Em caso de níveis séricos crescentes de PSA, após um tratamento radical inicial, a taxa de deteção de locais recorrentes de cancro da próstata com fluorocolina (^{18}F) está globalmente ligada ao nível sérico de PSA do doente. Normalmente, é feito um exame físico quando o nível sérico do PSA é superior ou igual a 0,2 ng/ml, ou se o tempo de duplicação for inferior a seis meses.

Este medicamento contém 3,54 mg/ml de sódio. Dependendo do volume de solução administrada, a quantidade de sódio administrada ao doente pode ser, em alguns casos, superior a 1 mmol (23 mg). Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

Para precauções relativas ao risco ambiental, ver secção 6.6.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A indicação de PET com Fluorocolina (^{18}F) CIS bio international PET deve ser especialmente documentada em doentes submetidos a uma terapêutica com antiandrogénios. Qualquer alteração na terapêutica tem de implicar a revisão da indicação de PET com Fluorocolina (^{18}F) CIS bio international.

Os fármacos antimitóticos (vincristina, docetaxel, paclitaxel) e colchicina podem comprometer a absorção pelas células cancerígenas e pode levar a resultados falso negativos.

Os fatores estimuladores de colónias (G-CSF ou eritropoietina) podem aumentar a absorção de Fluorocolina (^{18}F) CIS bio international na medula óssea. Isto pode afetar a deteção de focos osteomédulares metastáticos.

A ingestão concomitante de colina com alimentos pode afetar a qualidade das imagens. Por conseguinte, os doentes têm de fazer jejum durante, pelo menos, 4 horas antes da administração de cloreto de fluorocolina (^{18}F).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Este produto é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Fluorocolina (^{18}F) CIS bio international sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Não foram observados quaisquer efeitos indesejáveis até à data.

Como a quantidade de substância administrada é muito reduzida, o principal risco é causado pela radiação.

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 8,0 mSv, quando é administrada a atividade recomendada máxima de 400 MBq num doente com 70 kg de peso corporal, é esperada uma baixa probabilidade de ocorrência destas reações adversas.

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:

INFARMED, I.P.

Direção 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

Em caso de administração de uma sobredosagem de radiação com cloreto de fluorocolina (^{18}F), a dose absorvida pelo doente deve ser reduzida sempre que possível, aumentando a eliminação do radionuclídeo do corpo através de diurese forçada e micção frequente. Pode ser útil calcular a dose eficaz que foi aplicada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Diagnósticos radiofarmacêuticos, outros diagnósticos radiofarmacêuticos para detecção tumoral, código ATC: V09IX 07

Efeitos farmacodinâmicos

Com as concentrações químicas utilizadas e as radioatividades recomendadas para exames diagnósticos, o cloreto de fluorocolina (^{18}F) não parece ter qualquer radioatividade farmacodinâmica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

O cloreto de fluorocolina (^{18}F) é um análogo da colina (precursor da biossíntese dos fosfolípidos), em que um átomo de hidrogénio foi substituído por flúor (^{18}F). A colina é transportada através da membrana celular, usando um sistema de transporte, e é fosforilada pela colina quinase (CK). Os próximos passos são a conversão da fosforilcolina em citidina difosfato colina [(CDP)-colina] e a incorporação em fosfatidilcolina, um componente da membrana celular.

A atividade da CK está aumentada nas células malignas, o que explica a intensa acumulação de colina radiomarcada no cancro.

Foi demonstrado que no metabolismo da análoga fluorocolina (^{18}F) correspondente ao da colina para estes passos, mas, num curto período de tempo (<1h), quando as imagens PET são adquiridas, o principal metabolito radiomarcado é a fluorocolina (^{18}F) fosforilada.

Após uma injeção intravenosa, o perfil farmacocinético da fluorocolina (^{18}F) enquadra-se num modelo que possui dois componentes exponenciais rápidos mais uma constante. As 2 fases rápidas, que estão quase concluídas 3 minutos após a administração, representam >93% da concentração máxima de radioatividade. Por conseguinte, o marcador é amplamente eliminado do compartimento intravascular nos primeiros 5 minutos seguintes à administração.

Absorção pelos órgãos

A concentração de flúor radioativo (^{18}F) no fígado aumenta rapidamente nos primeiros 10 minutos e depois a aumenta lentamente. A concentração de flúor radioativo (^{18}F) nos pulmões permanece sempre relativamente baixa. A atividade mais elevada é observada nos rins, seguida do fígado e baço.

Eliminação

Trinta minutos depois da injeção, 4-16% da atividade injetada permanece no compartimento intravascular. Menos de 9% da atividade injetada é excretado na urina

durante as primeiras 3,5 horas após a injeção. A atividade média na bexiga é 1,9% da dose injetada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram observadas quaisquer mortes durante os estudos de toxicidade aguda, após uma injeção intravenosa única de solução de cloreto de fluorocolina (^{18}F) degradada, sobrecarregada com substância ativa e impurezas, com doses de 1,25 ml/kg e 5 ml/kg em murganhos e ratos, respectivamente. Similarmente, não foram observadas quaisquer mortes durante os estudos de toxicidade repetida em cães com 0,33 ml/kg/dia durante 28 dias.

A mesma solução não demonstrou qualquer mutagenicidade em ratos, quando utilizado o teste de micronúcleo in vivo.

Não foram realizados estudos de toxicidade a longo prazo nem de carcinogenicidade, visto que este medicamento não se destina a uma administração regular ou contínua.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Treze horas desde o fim do fabrico. A data e a hora do prazo de validade estão indicadas nos rótulos.

Após a primeira extração, utilize antes do fim do prazo de validade.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de chumbo original.

Para as condições de conservação após a primeira extração do medicamento, ver secção 6.3.

A conservação de radiofármacos deve estar de acordo com os regulamentos nacionais sobre materiais radioativos.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de 15 ml de vidro incolor de tipo I, com uma tampa de borracha cinzenta e uma cápsula de alumínio.

O frasco para injetáveis é colocado num recipiente de chumbo para proteção e acondicionado numa caixa metálica.

Apresentação: um frasco para injetáveis multidoses contém 0,5 a 15 ml de solução, correspondendo entre 112 a 3375 MBq à hora da calibração.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Advertência geral

Os radiofármacos só devem ser recebidos, utilizados e administrados por pessoas autorizadas nas instalações clínicas designadas. 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 cumprir tanto os requisitos de segurança relativos à radiação como os de qualidade farmacêutica. Devem ser tomadas precauções asséticas adequadas.

Antes da utilização, a embalagem deve ser inspecionada e a atividade deve ser medida com um ativímetro. Se, em qualquer momento da preparação deste medicamento, a integridade do frasco para injetáveis ficar comprometida, este não deve ser utilizado.

A solução deve ser inspecionada visualmente antes de ser utilizada. Só deve ser utilizada uma solução límpida, isenta de partículas visíveis.

O frasco para injetáveis tem de ser conservado dentro da respetiva proteção de chumbo.

O frasco para injetáveis não pode ser aberto. Após a desinfeção da rolha, a solução deve ser extraída através da rolha utilizando uma seringa de dose única, equipada com uma proteção blindada adequada e uma agulha estéril descartável.

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 cria 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

CIS bio international
RN 306 SACLAY
BP 32
91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX
FRANÇA

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: xxxxxxxx

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

Data da primeira autorização: 12/2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

09/03/2020

11. DOSIMETRIA

Os dados abaixo listados são provenientes da 4ª adenda à Publicação 53 da ICRP (Comissão Internacional sobre Proteção Radiológica) de Maio de 2013.

ÓRGÃOS	DOSE ABSORVIDA POR ATIVIDADE UNITÁRIA ADMINISTRADA (mGy/MBq)				
	Adulto	15 anos	10 anos	5 anos	1 ano
Glândulas suprarrenais	0,02	0,024	0,038	0,059	0,1
Bexiga	0,059	0,075	0,11	0,16	0,22
Superfícies ósseas	0,012	0,015	0,023	0,037	0,07
Cérebro	0,0087	0,011	0,018	0,03	0,056
Glândula mamária	0,0090	0,011	0,018	0,028	0,054
Vesícula biliar	0,021	0,025	0,035	0,054	0,1
Trato gastrointestinal					
Estômago	0,013	0,016	0,025	0,04	0,076
Intestino delgado	0,013	0,017	0,027	0,042	0,077
Cólon	0,013	0,016	0,026	0,04	0,072
Intestino grosso superior	0,014	0,017	0,027	0,043	0,078
Intestino grosso inferior	0,012	0,015	0,024	0,037	0,064
Coração	0,020	0,026	0,041	0,063	0,11
Rins	0,097	0,12	0,16	0,24	0,43
Fígado	0,061	0,08	0,12	0,18	0,33
Pulmões	0,017	0,022	0,035	0,056	0,11
Músculos	0,011	0,013	0,021	0,033	0,061
Esófago	0,011	0,014	0,021	0,033	0,062
Ovários	0,013	0,016	0,026	0,04	0,072
Pâncreas	0,017	0,022	0,034	0,052	0,093
Medula óssea	0,013	0,016	0,024	0,036	0,066
Pele	0,008	0,0098	0,016	0,025	0,049
Baço	0,036	0,05	0,077	0,12	0,22
Testículos	0,0098	0,013	0,02	0,031	0,057
Timo	0,011	0,014	0,021	0,033	0,062
Tiroide	0,011	0,014	0,022	0,037	0,07
Útero	0,015	0,018	0,029	0,044	0,076
Restantes órgãos	0,011	0,014	0,021	0,034	0,062
Dose eficaz (mSv/MBq)	0,02	0,024	0,037	0,057	0,1

A dose eficaz resultante da administração de uma atividade de 400 MBq para um adulto com 70 kg de peso corporal é de cerca de 8,0 mSv. Para uma atividade administrada de 400 MBq, as doses típicas de radiação aos órgãos alvo (rins e bexiga) são de 38,8 mGy e 23,6 mGy, respetivamente.

12. INSTRUÇÕES PARA A PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

Método de preparação

A embalagem deve ser inspecionada antes da utilização e a atividade deve ser medida com um ativímetro.

O medicamento pode ser diluído com solução injetável de 9 mg/ml de cloreto de sódio.

A extração do volume adequado deve ser feita sob condições assépticas. O frasco para injetáveis não pode ser aberto. Após a desinfecção da rolha, a solução deve ser extraída através da rolha utilizando uma seringa de dose única, equipada com uma proteção blindada adequada e uma agulha estéril descartável, ou utilizando um sistema de aplicação automatizado autorizado.

A preparação de doses individuais por doente com um sistema de aplicação automática deve ser feita com um sistema qualificado e autorizado.

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

Controlo de Qualidade

A solução deve ser inspecionada visualmente antes de ser utilizada. Só deve ser utilizada uma solução límpida, isenta de partículas visíveis.