



EFDEGE[®]
ενέσιμο διάλυμα για έγχυση
1 GBq/mL

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ
ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ελλάδα

ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
68514/2-12-2004

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
31/12/2004

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ
20.05.2015

ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: IASON GmbH Feldkirchner Straße 4 A – 8054 Graz-Seiersberg, AUSTRIA	Tel.: 0043-(0)316-28 43 00-0 Fax: 0043-(0)316-28 43 00-4 e-mail: info@iason.eu www.iason.eu	LG ZRS Graz, FN 152046 y VAT: ATU60584727 DVR: 0773875
---	---	--

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

EFDEGE® ενέσιμο διάλυμα για έγχυση 1 GBq/mL

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1mL ενέσιμου διαλύματος περιέχει 1 GBq φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (¹⁸F) κατά την ώρα και ημερομηνία της βαθμονόμησης.

Η ραδιενεργός δραστηριότητα ανά φιαλίδιο κυμαίνεται από 0,2 GBq έως 20,0 GBq κατά την ημερομηνία και ώρα της βαθμονόμησης.

Το φθόριο (¹⁸F) διασπάται σε σταθερό οξυγόνο (¹⁸O) με χρόνο ημίσειας ζωής 110 λεπτών εκλύοντας ακτινοβολία ποζιτρονίων μέγιστης ενέργειας 634 keV ακολουθούμενη από φωτονιακή ακτινοβολία εξαύλωσης 511 keV.

Έκδοχα με γνωστές επιδράσεις:

Κάθε mL φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης περιέχει 2,4 mg νατρίου

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές και άχρωμο ή υποκίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται μόνο για διαγνωστικούς σκοπούς.

Η φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (¹⁸F) ενδείκνυται για εφαρμογή στην τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) σε ενήλικες και σε παιδιατρικό πληθυσμό.

Ογκολογία

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ογκολογικές διαγνωστικές διαδικασίες που περιγράφουν την λειτουργία ή τις νόσους στις οποίες ο διαγνωστικός στόχος είναι η αυξημένη εισροή γλυκόζης σε συγκεκριμένα όργανα ή ιστούς. Οι ακόλουθες ενδείξεις έχουν τεκμηριωθεί επαρκώς (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Διάγνωση

- Χαρακτηρισμός μονήρων πνευμονικών όζων

- Ανίχνευση καρκίνου άγνωστης προέλευσης, που εκδηλώνεται, για παράδειγμα, με αυχενική αδеноπάθεια, καθώς και ηπατικές ή οστικές μεταστάσεις
- Χαρακτηρισμός παγκρεατικής μάζας

Σταδιοποίηση

- Καρκίνοι της κεφαλής-τραχήλου, συμπεριλαμβανομένης και της βοήθειας για καθοδήγηση βιοψίας
- Πρωτοπαθής καρκίνος του πνεύμονα
- Τοπικά υποτροπιάζων καρκίνος του μαστού
- Καρκίνος του οισοφάγου
- Καρκίνωμα του παγκρέατος
- Ορθοκολικός καρκίνος, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις επανασταδιοποίησης της υποτροπής
- Κακώθες λέμφωμα
- Κακώθες μελάνωμα: Breslow > 1,5 mm ή μετάσταση λεμφοαδένα κατά την αρχική διάγνωση

Παρακολούθηση απόκρισης στη θεραπεία

- Καρκίνοι κεφαλής-τραχήλου
- Κακώθες λέμφωμα

Ανίχνευση σε περίπτωση εύλογης υποψίας υποτροπής

- Γλοίωμα με υψηλό βαθμό κακοήθειας (III ή IV)
- Καρκίνοι κεφαλής-τραχήλου
- Θυρεοειδικός καρκίνος (μη μυελοειδής): ασθενείς με αυξημένα επίπεδα θυρεοσφαιρίνης ορού και αρνητικό ολοσωματικό σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό ιώδιο
- Πρωτοπαθής καρκίνος του πνεύμονα
- Καρκίνος του μαστού
- Καρκίνωμα του παγκρέατος
- Ορθοκολικός καρκίνος
- Ωθηκικός καρκίνος
- Κακώθες λέμφωμα
- Κακώθες μελάνωμα

Καρδιολογία

Στην καρδιολογική ένδειξη, διαγνωστικός στόχος είναι ο βιώσιμος ιστός του μυοκαρδίου, στον οποίο σημειώνεται πρόσληψη γλυκόζης αλλά και υποαιμάτωση, καθώς πρέπει να αξιολογηθεί εκ των προτέρων με χρήση κατάλληλων τεχνικών απεικόνισης της αιματικής ροής.

- Αξιολόγηση της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου σε ασθενείς με σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για επαναγγείωση όταν τα συμβατικά απεικονιστικά συστήματα δεν βοηθούν.

Νευρολογία

Στην νευρολογική ένδειξη, διαγνωστικός στόχος είναι ο μεσοκριτικός υπομεταβολισμός της γλυκόζης.

- Εντοπισμός των επιληπτογόνων εστιών κατά την προεγχειρητική αξιολόγηση της μερικής κροταφικής επιληψίας.

Λοιμώδη ή φλεγμονώδη νοσήματα

Στα λοιμώδη ή φλεγμονώδη νοσήματα, διαγνωστικός στόχος είναι ιστός ή δομές με μη φυσιολογικό περιεχόμενο ενεργών λευκών αιμοσφαιρίων.

Στα λοιμώδη ή φλεγμονώδη νοσήματα, οι παρακάτω ενδείξεις έχουν τεκμηριωθεί επαρκώς:

Εντοπισμός μη φυσιολογικών εστιών που οδηγεί σε αιτιολογική διάγνωση σε περίπτωση πυρετού άγνωστης προέλευσης

Διάγνωση λοίμωξης σε περίπτωση:

- Ύποπτης χρόνιας λοίμωξης οστού ή/και παρακείμενων δομών: οστεομυελίτιδα, σπονδυλίτιδα, δισκίτιδα ή οστεΐτιδα, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων παρουσίας μεταλλικών εμφυτευμάτων
- Διαβητικού ασθενούς με υποψία νευροαρθροπάθειας του Charcot σε ένα από τα κάτω άκρα, οστεομυελίτιδα ή/και λοίμωξη μαλακών μορίων
- Επώδυνης πρόθεσης ισχίου
- Αγγειακής πρόθεσης
- Πυρετού σε ασθενή που πάσχει από AIDS
- Ανίχνευση σηπτικών μεταστατικών εστιών σε περίπτωση βακτηραιμίας ή ενδοκαρδίτιδας (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Ανίχνευση της έκτασης της φλεγμονής σε περίπτωση

- Σαρκοείδωσης
- Φλεγμονώδους νόσου εντέρου
- Αγγειίτιδας που σχετίζεται με τα μεγάλα αγγεία

Παρακολούθηση θεραπείας

Ανεγχείρητη φατνιακή εχينوκόκκωση, προς αναζήτηση ενεργών θέσεων του παράσιτου κατά τη διάρκεια της ιατρικής θεραπείας και μετά τη διακοπή της θεραπείας.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες και ηλικιωμένος πληθυσμός

Η συνιστώμενη ραδιενέργεια που συνιστάται συνήθως για ενήλικες βάρους 70 kg είναι 100 έως 400 MBq (αυτή η ραδιενέργεια πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα με το βάρος του σώματος του ασθενούς και τον τύπο της κάμερας που χρησιμοποιείται) και χορηγείται με άμεση ενδοφλέβια ένεση.

Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια

Απαιτείται προσεκτική εξέταση της ραδιενέργειας που πρόκειται να χορηγηθεί, καθώς είναι πιθανή η αυξημένη έκθεση σε ακτινοβολία σε αυτούς τους ασθενείς.

Δεν έχουν εκπονηθεί εκτεταμένες μελέτες δοσολογικού εύρους και δοσολογικής ρύθμισης με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν σε φυσιολογικούς και ειδικούς πληθυσμούς. Η φαρμακοκινητική της φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (^{18}F) σε ασθενείς που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια δεν έχει χαρακτηριστεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση σε παιδιά και εφήβους θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά, με βάση τις κλινικές ανάγκες και με στάθμιση του κινδύνου έναντι του οφέλους σε αυτήν την ομάδα ασθενών. Οι ραδιενέργειες που θα χορηγούνται σε παιδιά και εφήβους πρέπει να υπολογίζονται σύμφωνα με τις συστάσεις του πίνακα παιδιατρικής δοσολογίας της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Πυρηνικής Ιατρικής (EANM). Η ραδιενέργεια που χορηγείται σε παιδιά και εφήβους μπορεί να υπολογιστεί πολλαπλασιάζοντας μια ραδιενέργεια αναφοράς (για σκοπούς υπολογισμού) με τα πολλαπλάσια που εξαρτώνται από το βάρος, τα οποία παρέχονται στον παρακάτω πίνακα.

$$A[\text{MBq}] \text{ που χορηγείται} = \text{Ραδιενέργεια αναφοράς} \times \text{Πολλαπλάσιο}$$

Η ραδιενέργεια αναφοράς για δισδιάστατη απεικόνιση είναι 25,9 MBq και για τρισδιάστατη απεικόνιση 14,0 MBq (συνιστάται σε παιδιά).

Βάρος [kg]	Πολλαπλάσιο	Βάρος [kg]	Πολλαπλάσιο	Βάρος [kg]	Πολλαπλάσιο
3	1	22	5,29	42	9,14
4	1,14	24	5,71	44	9,57
6	1,71	26	6,14	46	10,00
8	2,14	28	6,43	48	10,29
10	2,71	30	6,86	50	10,71
12	3,14	32	7,29	52-54	11,29
14	3,57	34	7,72	56-58	12,00
16	4,00	36	8,00	60-62	12,71
18	4,43	38	8,43	64-66	13,43
20	4,86	40	8,86	68	14,00

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια ένεση

Για χρήση πολλαπλών δόσεων.

Η ραδιενέργεια της φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (^{18}F) πρέπει να μετρείται με ένα μετρητή ραδιενέργειας αμέσως πριν από την έγχυση.

Η έγχυση της φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (^{18}F) πρέπει να γίνεται ενδοφλέβια, ώστε να αποφευχθεί τυχόν ακτινοβόληση λόγω τοπικής εξαγγείωσης, καθώς και η παρουσία τυχόν τεχνικών σφαλμάτων στην απεικόνιση.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 12.

Για την προετοιμασία του ασθενούς, βλ. παράγραφο 4.4.

Λήψη εικόνων

Οι σαρώσεις εκπομπής ξεκινούν συνήθως 45 έως 60 λεπτά μετά την έγχυση της φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (^{18}F). Δεδομένου ότι μια επαρκής ποσότητα ραδιενέργειας διατηρείται για την επαρκή μέτρηση στατιστικών στοιχείων, υπάρχει δυνατότητα διεξαγωγής της εξέτασης PET με φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F)-PET έως και δύο ή τρεις ώρες μετά τη χορήγηση, μειώνοντας έτσι τη δραστηριότητα ραδιενεργού υποστρώματος.

Εάν απαιτείται, οι εξετάσεις PET με φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F) μπορούν να επαναληφθούν εντός σύντομου χρονικού διαστήματος.

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του σημασμένου ραδιοφαρμακευτικού προϊόντος.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πιθανότητα υπερευαίσθησίας ή αναφυλακτικών αντιδράσεων

Εάν σημειωθεί υπερευαίσθησία ή αναφυλακτικές αντιδράσεις, η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί άμεσα και να ξεκινήσει ενδοφλέβια αγωγή, εάν είναι απαραίτητο. Για να είναι δυνατή η άμεση επέμβαση σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης, απαιτείται να υπάρχουν άμεσα διαθέσιμα τα απαραίτητα ιατρικά προϊόντα και ο απαραίτητος εξοπλισμός, όπως ένας ενδοτραχειακός σωλήνας και αναπνευστήρας.

Εξατομικευμένη στάθμιση οφέλους/κινδύνου

Για κάθε ασθενή, η έκθεση σε ακτινοβολία πρέπει να είναι δικαιολογήσιμη σύμφωνα με το πιθανό όφελος. Η χορηγούμενη ραδιενέργεια θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να είναι τόσο χαμηλή όσο είναι ευλόγως εφικτή, για την κτήση των απαιτούμενων διαγνωστικών πληροφοριών.

Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια

Λόγω της σημαντικής νεφρικής απέκκρισης της φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (^{18}F), σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία απαιτείται προσεκτική εξέταση της σχέσης οφέλους-κινδύνου, καθώς υπάρχει πιθανότητα αυξημένης έκθεσης σε ακτινοβολία. Υπάρχει δυνατότητα ρύθμισης της ραδιενέργου δόσης, εάν είναι απαραίτητο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε παιδιατρικό πληθυσμό, βλ. παράγραφο 4.2. ή 5.1. Απαιτείται προσεκτική εξέταση της ένδειξης, διότι η ενεργός δόση ανά MBq είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 11).

Προετοιμασία ασθενούς:

Οι ασθενείς πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι και νήστες τουλάχιστον 4 ώρες πριν τη χορήγηση του EFDEGE, ώστε να είναι δυνατή η λήψη μέγιστης ραδιενέργειας-στόχου, καθώς η πρόσληψη γλυκόζης στα κύτταρα είναι περιορισμένη («κινητική κορεσμού»). Δεν πρέπει να περιοριστεί η ποσότητα υγρών (πρέπει να αποφεύγονται τα ροφήματα που περιέχουν γλυκόζη). Για τη λήψη εικόνων βέλτιστης ποιότητας και μείωση της έκθεσης της ουροδόχου κύστης σε ακτινοβολία, συνιστάται οι ασθενείς να καταναλώνουν επαρκείς ποσότητες υγρών και να εκκενώνουν την κύστη τους πριν και μετά την εξέταση PET.

- Ογκολογία και νευρολογικά και λοιμώδη νοσήματα

Για να αποφευχθεί η αυξημένη καθήλωση του ιχνηθέτη στους μύες, συνιστάται οι ασθενείς να αποφεύγουν οποιαδήποτε έντονη σωματική δραστηριότητα πριν από την εξέταση και να παραμένουν σε κατάσταση ηρεμίας κατά το διάστημα μεταξύ της ένεσης και της εξέτασης και κατά τη διάρκεια της λήψης εικόνων (οι ασθενείς πρέπει να ξαπλώνουν αναπαυτικά χωρίς να διαβάζουν ή να μιλούν). Ο μεταβολισμός της γλυκόζης στον εγκέφαλο εξαρτάται από την εγκεφαλική δραστηριότητα. Επομένως, οι νευρολογικές εξετάσεις πρέπει να εκτελούνται μετά από περίοδο ηρεμίας σε σκοτεινό δωμάτιο και με χαμηλό θόρυβο από το περιβάλλον. Πρέπει

να εκτελείται εξέταση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα πριν από τη χορήγηση, καθώς τυχόν υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει μείωση της ευαισθησίας του EFDEGE, ιδιαίτερα όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι μεγαλύτερα από 8 mmol/L. Παρομοίως, η εξέταση PET με φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F) πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν μη ελεγχόμενο διαβήτη.

- *Καρδιολογία*

Καθώς η πρόσληψη γλυκόζης στο μυοκάρδιο εξαρτάται από την ινσουλίνη, για την εξέταση του μυοκαρδίου συνιστάται η φόρτιση με 50 g γλυκόζης περίπου 1 ώρα πριν από τη χορήγηση του EFDEGE. Εναλλακτικά, ιδιαίτερα για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα μπορεί να ρυθμιστεί με συνδυαστική έγχυση ινσουλίνης και γλυκόζης («καθήλωση» ινσουλίνης-γλυκόζης) εάν χρειάζεται.

Ερμηνεία της εξέτασης FDG PET:

Κατά τη μελέτη των φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου, η διαγνωστική αξιοπιστία της φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (^{18}F) δεν έχει υποβληθεί σε άμεση σύγκριση με εκείνη του σπινθηρογραφήματος με χρήση σημασμένων λευκών αιμοσφαιρίων, η οποία μπορεί να ενδείκνυται πριν ή μετά την εξέταση PET με φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F) όταν δεν προκύπτουν συμπεράσματα.

Λοιμώδεις και/ή φλεγμονώδεις ασθένειες καθώς και αναγεννητικές μετεγχειρητικές διαδικασίες μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα σημαντικά αυξημένη πρόσληψη φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (^{18}F) και επομένως να οδηγήσουν σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα, όταν η αναζήτηση εστιών φλεγμονής ή λοίμωξης δεν είναι ο στόχος της εξέτασης PET με φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F). Σε περιπτώσεις στις οποίες η συγκέντρωση φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (^{18}F) μπορεί να προκληθεί λόγω καρκίνου, λοίμωξης ή φλεγμονής, ενδέχεται να απαιτείται η εφαρμογή επιπλέον διαγνωστικών τεχνικών για τον προσδιορισμό του παθολογικού αίτιου της βλάβης, ώστε να προκύψουν συμπληρωματικές πληροφορίες στις πληροφορίες που λήφθηκαν από την εξέταση PET με φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F). Σε ορισμένες περιπτώσεις π.χ. σταδιοποίηση μυελώματος, διερευνάται η ύπαρξη εστιών κακοηθίας και λοίμωξης και υπάρχει δυνατότητα διαφοροποίησής τους με καλή ακρίβεια σύμφωνα με τα τοπογραφικά κριτήρια, π.χ. εξωμυελική πρόσληψη ή/και αλλοιώσεις σε οστά και αρθρώσεις δεν αφορούν τυπικές αλλοιώσεις πολλαπλού μυελώματος αλλά αφορούν σε περιπτώσεις που σχετίζονται με λοίμωξη. Δεν υπάρχουν επί του παρόντος άλλα κριτήρια διάκρισης της λοίμωξης και της φλεγμονής με απεικόνιση με φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F).

Λόγω της υψηλής φυσιολογικής πρόσληψης της φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (^{18}F) από τον εγκέφαλο, το μυοκάρδιο και τους νεφρούς, η εξέταση PET/CT με φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F) δεν έχει αξιολογηθεί για την ανίχνευση άσηπτων μεταστατικών εστιών σε αυτά τα όργανα όταν ο ασθενής έχει παραπεμφθεί λόγω βακτηραιμίας ή ενδοκαρδίτιδας.

Τα ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα της εξέτασης PET με φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F) δεν μπορούν να αποκλειστούν μετά την ακτινοθεραπεία εντός των πρώτων 2-4 μηνών. Εάν η κλινική ένδειξη απαιτεί νωρίτερη διάγνωση μέσω εξέτασης PET με φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F), απαιτείται η λογική τεκμηρίωση του λόγου της πρόωρης εξέτασης PET με φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F).

Η καθυστέρηση τουλάχιστον 4-6 εβδομάδων μετά την τελευταία χορήγηση χημειοθεραπείας είναι ιδανική, ειδικά για την αποφυγή ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Εάν η κλινική ένδειξη απαιτεί νωρίτερη διάγνωση μέσω εξέτασης PET με φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F), απαιτείται η λογική τεκμηρίωση του λόγου πρόωρης εξέτασης PET με φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F). Σε περίπτωση θεραπευτικού σχήματος χημειοθεραπείας με κύκλους συντομότερους των 4 εβδομάδων, η εξέταση PET με φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F) πρέπει να πραγματοποιείται ακριβώς πριν από την έναρξη ενός νέου κύκλου.

Σε λεμφώματα χαμηλού βαθμού κακοήθειας, καρκίνο του κάτω οισοφάγου και υποψία υποτροπιάζοντα ωοθηκικού καρκίνου, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μόνο η θετική προγνωστική αξία, λόγω περιορισμένης ευαισθησίας της εξέτασης PET με φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F).

Η φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F) δεν είναι αποτελεσματική στην ανίχνευση εγκεφαλικών μεταστάσεων.

Η ακρίβεια της εξέτασης απεικόνισης PET με φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F) είναι μεγαλύτερη όταν χρησιμοποιείται απεικονιστικό σύστημα PET/CT σε σχέση με εκείνη όταν χρησιμοποιείται μόνο απεικονιστικό σύστημα PET.

Όταν χρησιμοποιείται υβριδικό σύστημα PET-CT με ή χωρίς χορήγηση σκιαγραφικού μέσου CT, ενδέχεται να προκύψουν ορισμένα τεχνικά σφάλματα στις εικόνες PET με διόρθωση εξασθένησης.

Μετά τη διαδικασία

Δεν πρέπει να επιτρέπεται η στενή επαφή με βρέφη και εγκύους γυναίκες κατά τις 12 πρώτες ώρες μετά την έγχυση.

Ειδικές προειδοποιήσεις

Ανάλογα με την ώρα χορήγησης της ένεσης, το περιεχόμενο νατρίου που χορηγείται στον ασθενή ενδέχεται, σε ορισμένες περιπτώσεις, να είναι μεγαλύτερο από 1 mmol (23 mg). Το γεγονός αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα χαμηλή σε νάτριο.

Για προφυλάξεις σχετικά με περιβαλλοντολογικούς κινδύνους, βλ. παράγραφο 6.6.

4.4. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβάλλουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μπορούν να επηρεάζουν την ευαισθησία της εξέτασης (π.χ. κορτικοστεροειδή, βαλπροϊκό οξύ, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη και κατεχολαμίνες).

Όταν γίνεται χορήγηση παραγόντων διέγερσης αποικιών (CSFs), παρουσιάζεται αυξημένη πρόσληψη φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (^{18}F) στο μυελό των οστών και στο σπλήνα για κάποιες ημέρες. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν γίνεται ερμηνεία της απεικόνισης PET. Για να αποφεύγεται τέτοια παρεμβολή, συνιστάται η μεσολάβηση διαστήματος τουλάχιστον 5 ημερών μεταξύ της θεραπείας CSF και της απεικόνισης PET.

Η χορήγηση γλυκόζης και ινσουλίνης επηρεάζει τη ροή της φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (^{18}F) στα κύτταρα. Σε περίπτωση υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, καθώς και χαμηλών επιπέδων ινσουλίνης στο πλάσμα, μειώνεται η ροή της φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (^{18}F) σε όργανα και όγκους.

Δεν έχουν εκπονηθεί επίσημες μελέτες σχετικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (^{18}F) και τυχόν σκιαγραφικά μέσα για την υπολογιστική τομογραφία.

4.5. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Όταν πρόκειται να χορηγηθούν ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, είναι σημαντικό να προσδιορίζεται η παρουσία ή η απουσία κύησης. Κάθε γυναίκα με παράλειψη μίας έμμηνης ρύσης, θα πρέπει να θεωρείται έγκυος μέχρι αποδείξεως του εναντίου. Σε περίπτωση αβεβαιότητας σχετικά με το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης (εάν έχει

παραληφθεί μία έμμηνη ρύση, σε ακανόνιστο έμμηνο κύκλο κτλ.) θα πρέπει να εξετασθεί η περίπτωση χρήσης εναλλακτικών μεθόδων που δεν περιλαμβάνουν τη χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας (εάν υπάρχουν).

Κύηση

Διαδικασίες που χρησιμοποιούν ραδιονουκλίδια σε εγκύους έχουν επίσης ως αποτέλεσμα την ακτινοβόληση του εμβρύου. Συνεπώς, κατά τη διάρκεια της κύησης πρέπει να διεξάγονται μόνο οι απαραίτητες μελέτες, όταν το πιθανό όφελος υπερτερεί σημαντικά του κινδύνου που διατρέχουν η μητέρα και το έμβρυο.

Γαλουχία

Πριν από τη χορήγηση ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων σε μητέρα που θηλάζει, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναβολής της χορήγησης του ραδιονουκλιδίου ώσπου η μητέρα να σταματήσει τη γαλουχία και επίσης να εξετάζεται το ερώτημα του ραδιοφαρμακευτικού προϊόντος που θα αποτελούσε την καλύτερη επιλογή, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός της έκκρισης ραδιενέργειας στο μητρικό γάλα. Εάν η χορήγηση θεωρείται αναγκαία, ο θηλασμός πρέπει να αναστέλλεται για 12 ώρες τουλάχιστον και το γάλα που παράγεται κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος να απορρίπτεται.

Δεν πρέπει να επιτρέπεται η στενή επαφή με βρέφη κατά τις 12 πρώτες ώρες μετά την έγχυση.

Γονιμότητα

Δεν έχουν εκπονηθεί μελέτες σχετικά με τη γονιμότητα.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Καμία σχετική

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία σχετίζεται με την πρόκληση καρκίνου και με το ενδεχόμενο ανάπτυξης συγγενών ανωμαλιών. Αφού η ενεργός δόση είναι 7,6 mSv όταν χορηγείται η μέγιστη συνιστώμενη ραδιενέργεια των 400 MBq, η πιθανότητα εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων συμβάντων είναι χαμηλή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που στο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9. Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση χορήγησης υπερβολικής δόσης ακτινοβολίας με φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (¹⁸F) η δόση που απορροφάται από τον ασθενή πρέπει να μειωθεί, όπου είναι εφικτό, με την αύξηση της αποβολής του ραδιονουκλιδίου από το σώμα με προκλητή διούρηση και συχνές κενώσεις της ουροδόχου κύστης. Ενδέχεται να είναι χρήσιμος ο υπολογισμός της ενεργούς δόσης που χορηγήθηκε.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλα διαγνωστικά ραδιοφαρμακευτικά παρασκευάσματα για την ανίχνευση όγκων. Κωδικός ATC: V09IX04

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στις χημικές συγκεντρώσεις που χρησιμοποιούνται για διαγνωστικές εξετάσεις, η φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F) δεν φαίνεται να έχει φαρμακοδυναμική δράση.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Η φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F) είναι ένα ανάλογο γλυκόζης που συγκεντρώνεται σε όλα τα κύτταρα χρησιμοποιούν τη γλυκόζη ως κύρια πηγή ενέργειας. Η φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F) συγκεντρώνεται σε όγκους με υψηλό turnover γλυκόζης. Μετά την ενδοφλέβια έγχυση, το φαρμακοκινητικό προφίλ της φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης στο αγγειακό διαμέρισμα είναι διεκθετική. Έχει χρόνο κατανομής 1 λεπτό και χρόνο αποβολής περίπου 12 λεπτά.

Σε υγιείς ασθενείς, η φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F) διανέμεται ευρέως σε ολόκληρο το σώμα, ιδιαίτερα στον εγκέφαλο και την καρδιά και, σε μικρότερο βαθμό, στους πνεύμονες και το ήπαρ.

Πρόσληψη από όργανα

Η πρόσληψη της φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (^{18}F) από τα κύτταρα πραγματοποιείται με ειδικά ιστικά συστήματα φορέων που εξαρτώνται εν μέρει από την ινσουλίνη και, επομένως, μπορούν να επηρεαστούν από την πρόσληψη τροφής, τις διατροφικές συνθήκες και την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η μειωμένη πρόσληψη φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (^{18}F) στα κύτταρα οφείλεται στη μεταβολή της ιστικής κατανομής και του μεταβολισμού της γλυκόζης. Η φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F) μεταφέρεται μέσω της κυτταρικής μεμβράνης με παρόμοιο τρόπο με εκείνον της γλυκόζης, αλλά υποβάλλεται μόνο στο πρώτο βήμα γλυκόλυσης, με αποτέλεσμα το σχηματισμό 6-φωσφορικής φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (^{18}F) που παραμένει παγιδευμένη εντός των καρκινικών κυττάρων και δεν μεταβολίζεται περαιτέρω. Καθώς η αποφωσφορυλίωση από τις ενδοκυτταρικές φωσφατάσες πραγματοποιείται με αργό ρυθμό, η 6-φωσφορική φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F) διατηρείται στον ιστό για αρκετές ώρες (μηχανισμός παγίδευσης).

Η φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F) διαπερνάει τον αίματο εγκεφαλικό. Το 7 % περίπου την χορηγούμενης δόσης συγκεντρώνεται στον εγκέφαλο εντός 80-100 λεπτών μετά την έγχυση. Οι επιληπτογόνες εστίες παρουσιάζουν μειωμένο μεταβολισμό της γλυκόζης σε φάσεις που δεν εξελίσσονται επιληπτικές κρίσεις.

Το 3 % περίπου της εγχυόμενης ραδιενέργειας απορροφάται από το μυοκάρδιο εντός 40 λεπτών. Η κατανομή της φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (^{18}F) σε φυσιολογική καρδιά είναι κυρίως ομοιογενής. Ωστόσο, περιγράφονται τοπικές διαφορές έως και 15 % για το μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Κατά τη διάρκεια και μετά από αναστρέψιμη ισχαιμία του μυοκαρδίου, πραγματοποιείται αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης στο κύτταρο του μυοκαρδίου. Το 0,3 % και το 0,9 – 2,4 % της εγχυόμενης ραδιενέργειας συγκεντρώνεται στο πάγκρεας και τους πνεύμονες.

Η φθοριωμένη δεσοξυγλυκόζη (^{18}F) δεσμεύεται επίσης σε μικρότερο βαθμό στον οφθαλμικό μυ, στο φάρυγγα και στο έντερο. Η δέσμευσή της στους μυς μπορεί να παρατηρηθεί μετά από πρόσφατη άσκηση και στην περίπτωση μυϊκής προσπάθειας κατά τη διάρκεια της εξέτασης.

Απέκκριση

Η απέκκριση της φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (^{18}F) γίνεται κυρίως μέσω των νεφρών, με το 20% της ραδιενέργειας να απεκκρίνεται στα ούρα στις 2 ώρες μετά την ένεση.

Η δέσμευση στο νεφρικό παρέγχυμα είναι χαμηλή, αλλά λόγω της απέκκρισης της φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (^{18}F) από τους νεφρούς, ολόκληρο το ουροποιητικό σύστημα, και ιδιαίτερα η ουροδόχος κύστη, παρουσιάζει αυξημένη ραδιενεργό δραστηριότητα.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογικές μελέτες σε ποντικούς και αρουραίους κατέδειξαν ότι δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι με τη χορήγηση μίας μεμονωμένης ένεσης των 0,0002 mg/kg. Η τοξικότητα που προκαλείται από την επανειλημμένη χορήγηση δεν μελετήθηκε, καθώς το EFDEGE χορηγείται σε μία μεμονωμένη δόση. Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν προορίζεται για τακτική ή συνεχή χορήγηση.

Μελέτες μεταλλαξιγένεσης και μακροπρόθεσμης καρκινογένεσης δεν έχουν διεξαχθεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Ενέσιμο ύδωρ
1,5- ένυδρο όξινο κιτρικό δινάτριο, υπερκαθαρό
2-ένυδρο κιτρικό τρινάτριο, υπερκαθαρό
Χλωριούχο νάτριο 9 mg/mL

6.2. Ασυμβατότητες

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στο παράγραφο 6.6.

6.3. Διάρκεια ζωής

14 ώρες από την ώρα βαθμονόμησης και 8 ώρες μετά την πρώτη χρήση.
Η ημερομηνία και ο χρόνος λήξης αναγράφονται στην συσκευασία και στο κάθε φιαλίδιο.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C στην αρχική του συσκευασία.

Για τις συνθήκες διατήρησης του διαλυθέντος φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3.
Τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αποθηκεύεται σύμφωνα με τον εθνικό κανονισμό που ισχύει για ραδιενεργά υλικά.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Άχρωμο φιαλίδιο 11 ή 25 mL, τύπου I, Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, πολλαπλών δόσεων, κλεισμένο με πώμα από ελαστικό και σφραγισμένο με καπάκι αλουμινίου.

Ένα φιαλίδιο περιέχει 0,2 mL έως 20,0 mL διαλύματος, που αντιστοιχεί σε 0,2 GBq έως 20,0 GBq ανά φιαλίδιο κατά την ώρα της βαθμονόμησης.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλοι χειρισμοί

Γενικές προειδοποιήσεις

Η παραλαβή, ο χειρισμός και η χορήγηση ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να γίνεται μόνο από εξουσιοδοτημένο προσωπικό, σε αποκλειστικά για αυτόν το σκοπό κλινικά περιβάλλοντα. Η παραλαβή, η αποθήκευση, ο χειρισμός, η μεταφορά και η απόρριψη των προϊόντων αυτών πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τους κανονισμούς και τις κατάλληλες άδειες που εκχωρούνται από τις αρμόδιες αρχές.

Η χορήγηση ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων δημιουργεί κινδύνους για τα άλλα πρόσωπα από εξωτερική ακτινοβολή ή μόλυνση από ακουσίως εκχυμένες ποσότητες ούρων, εμέτου κλπ. Επομένως πρέπει να λαμβάνονται οι προφυλάξεις ακτινοπροστασίας σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

IASON GmbH

Feldkirchner Str. 4

A-8054 Graz-Seiersberg

ΑΥΣΤΡΙΑ

Τηλ.: 0043-(0)316-284300

Fax: 0043-(0)316-284300-4

e-mail: office@iason.eu

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

68514/2-12-2004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

15.12.2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

20.05.2015

11. ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ

Τα δεδομένα που αναφέρονται παρακάτω προέρχονται από τη δημοσίευση 160 της Διεθνούς Επιτροπής Ακτινοπροστασίας (ICRP).

ΟΡΓΑΝΟ	ΑΠΟΡΡΟΦΟΥΜΕΝΗ ΔΟΣΗ ΑΝΑ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΗ ΜΟΝΑΔΑ ΡΑΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ (mGy/MBq)				
	Ενήλικες	15 έτη	10 έτη	5 έτη	1 έτος
1.1. Επινεφρίδια	0,012	0,016	0,024	0,039	0,071
Κύστη	0,13	0,16	0,25	0,34	0,47
Επιφάνειες οστών	0,011	0,016	0,022	0,034	0,064
Εγκέφαλος	0,038	0,039	0,041	0,046	0,063
Μαστός	0,0088	0,011	0,018	0,029	0,056
Χοληδόχος κύστη	0,013	0,016	0,024	0,037	0,070
Γαστρεντερικός σωλήνας - Στόμαχος	0,011	0,014	0,022	0,035	0,067
Λεπτό έντερο	0,012	0,016	0,025	0,040	0,073
Παχύ έντερο	0,013	0,016	0,025	0,039	0,070
- Άνω παχύ έντερο	0,012	0,015	0,024	0,038	0,070
- Κάτω παχύ έντερο	0,014	0,017	0,027	0,041	0,070
Καρδιά	0,067	0,087	0,13	0,21	0,38
Νεφροί	0,017	0,021	0,029	0,045	0,078
Ήπαρ	0,021	0,028	0,042	0,063	0,12
Πνεύμονες	0,020	0,029	0,041	0,062	0,12
Μύες	0,010	0,013	0,020	0,033	0,062
Οισοφάγος	0,012	0,015	0,022	0,035	0,066
Ωοθήκες	0,014	0,018	0,027	0,043	0,076
Πάγκρεας	0,013	0,016	0,026	0,040	0,076
Ερυθρός μυελός οστών	0,011	0,014	0,021	0,032	0,059
Δέρμα	0,0078	0,0096	0,015	0,026	0,050
Σπλήνας	0,011	0,014	0,021	0,035	0,066
Όρχεις	0,011	0,014	0,024	0,037	0,066
Θύμος	0,012	0,015	0,022	0,035	0,066
Θυρεοειδής	0,010	0,013	0,021	0,034	0,065
Μήτρα	0,018	0,022	0,036	0,054	0,090
Υπόλοιπα όργανα	0,012	0,015	0,024	0,038	0,064
ΕΝΕΡΓΟΣ ΔΟΣΗ (mSv/MBq)	0,019	0,024	0,037	0,056	0,095

Η αποτελεσματική δόση από τη χορήγηση (της μέγιστης συνιστώμενης) ραδιενέργειας των 400 MBq φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (^{18}F) σε ενήλικα βάρους 70 kg, είναι περίπου 7,6 mSv.

Για χορηγηθείσα ραδιενέργεια 400 MBq, η τυπική δόση ακτινοβολίας που χορηγείται στα κρίσιμα όργανα, : την ουροδόχο κύστη, την καρδιά και τον εγκέφαλο είναι 52 mGy, 27 mGy και 15 mGy αντίστοιχα.

12. ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

Μέθοδος προετοιμασίας

Η συσκευασία πρέπει να ελέγχεται πριν από τη χρήση και η ραδιενέργεια να μετράται με μετρητή ραδιενέργειας. Το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί υποβληθεί σε αραίωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL. Η απόρριψη πρέπει να πραγματοποιείται υπό ασηπτικές συνθήκες. Τα φιαλίδια δεν πρέπει να ανοίγονται πριν από την απολύμανση του αναστολέα, το διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται μέσω του αναστολέα με σύριγγα μίας χρήσης που εφαρμόζει με κατάλληλη προστατευτική θωράκιση και μια αποστειρωμένη βελόνα μίας χρήσης ή με εγκεκριμένο αυτοματοποιημένο σύστημα εφαρμογής.

Σε περίπτωση υποβάθμισης της ακεραιότητας αυτού του φιαλιδίου, το προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Ποιοτικός έλεγχος

Το διάλυμα πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση. Επιτρέπεται η χρήση μόνο διαυγών διαλυμάτων που δεν φέρουν ορατά σωματίδια.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων : <http://www.ema.eu> .