

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Scintimun 1 mg kit per preparazione radiofarmaceutica

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino di Scintimun contiene 1 mg di besilesomab.

Il besilesomab è un anticorpo monoclonale anti-granulociti (BW 250/183) prodotto nelle cellule murine.

Il radionuclide non fa parte del kit.

### Eccipienti con effetti noti:

Ciascun flaconcino di Scintimun contiene 2 mg di sorbitolo.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Kit per preparazione radiofarmaceutica

Scintimun: polvere bianca

Solvente per Scintimun: polvere bianca

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Dopo marcatura con soluzione di sodio pertecnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ), la soluzione di tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) - besilesomab ottenuta è indicata negli adulti per indagine scintigrafica,, associata ad altre modalità di diagnostica per immagini appropriate, per la localizzazione di infiammazioni/infezioni nelle ossa periferiche negli adulti con sospetta osteomielite.

Scintimun non deve essere impiegato nella diagnosi di infezioni del piede diabetico.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il presente medicinale deve essere utilizzato esclusivamente in strutture di medicina nucleare designate e deve essere manipolato solo da personale autorizzato.

### Posologia

#### *Adulti*

La dose raccomandata si radioattività di tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) besilesomab deve essere compresa fra 400 MBq e 800 MBq.

Tale dose corrisponde alla somministrazione di 0,25 – 1 mg di besilesomab.

Per l'uso ripetuto, vedere paragrafo 4.4.

### *Anziani*

Non è necessario l'aggiustamento della dose.

### *Insufficienza renale / Insufficienza epatica*

Non sono stati effettuati studi su pazienti affetti da insufficienza renale o epatica. Tuttavia, data la natura della molecola e la breve emivita del tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) besilesomab, per tali pazienti non è necessario un aggiustamento della dose.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Scintimun in bambini e adolescenti non sono ancora state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

La soluzione marcata deve essere somministrata per via endovenosa solo in singola dose.

Questo medicinale deve essere ricostituito e marcato prima della somministrazione al paziente. Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla marcatura del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

Per la preparazione del paziente, vedere paragrafo 4.4.

### Acquisizione dell'immagine

L'acquisizione delle immagini deve cominciare da 3 a 6 ore dopo la somministrazione. Si raccomanda una seconda acquisizione a distanza di 24 ore dalla prima iniezione. Le immagini possono essere acquisite mediante metodiche planari.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri anticorpi murini o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a uno qualsiasi dei componenti del farmaco marcato

Test positivo allo screening per l'anticorpo umano antimurino (HAMA).

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Potenziale insorgenza di reazioni di ipersensibilità o anafilattiche

Se si verificano reazioni di ipersensibilità o anafilattiche, la somministrazione del medicinale deve essere immediatamente interrotta e deve essere iniziato un trattamento endovenoso, se necessario. Per consentire un intervento immediato in caso di emergenza, i medicinali e le attrezzature necessari, quali tubo endotracheale e ventilatore, devono essere immediatamente disponibili.

Poiché non si possono escludere reazioni allergiche alla proteina murina, è necessario che siano disponibili trattamento cardiovascolare, corticosteroidi e antistaminici durante la somministrazione del prodotto.

### Giustificazione del rapporto beneficio/rischio individuale

Per ciascun paziente, l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata in base al possibile beneficio.

L'attività somministrata deve in ogni caso essere tale da garantire la dose di radiazione più bassa ragionevolmente ottenibile, tenendo in considerazione il risultato diagnostico desiderato.

### Preparazione del paziente

Scintimun deve essere somministrato a pazienti sufficientemente idratati. Per ottenere immagini della qualità migliore e per ridurre l'esposizione della vescica alle radiazioni, i pazienti devono essere incoraggiati a bere a sufficienza e a svuotare la vescica prima e dopo l'esame scintigrafico.

Si deve osservare un intervallo di almeno 2 giorni fra una eventuale precedente scintigrafia con altri agenti marcati con tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) e la somministrazione di Scintimun.

### Interpretazione delle immagini

Attualmente non vi sono criteri per distinguere le infezioni e le infiammazioni mediante un esame di diagnostica per immagini con Scintimun. Le immagini ottenute con Scintimun devono essere interpretate nel contesto di altri appropriati esami anatomici e/o funzionali eseguiti con metodiche di diagnostica per immagini.

Sono disponibili solo dati limitati riguardo al legame del tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) besilesomab con l'antigene carcinoembrionario (*CarcinoEmbryonic Antigen*, CEA) che esprime tumori *in vivo*. *In vitro*, il besilesomab ha reazioni crociate con il CEA. Non si possono escludere risultati falsi positivi nei pazienti con tumori che esprimono CEA .

I risultati falsi si possono ottenere in pazienti con malattie che coinvolgono difetti neutrofilici e in pazienti con carcinomi ematologici, compreso il mieloma.

### Dopo la procedura

Deve essere limitata la stretta vicinanza con neonati e donne in stato di gravidanza durante le 12 ore successive all'iniezione.

### Avvertenze specifiche

#### Intolleranza al fruttosio

Questo medicinale contiene 2 mg di sorbitolo in ogni fiala di Scintimun.

Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale se non strettamente necessario.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè è essenzialmente "senza sodio".

#### Anticorpi umani antimurini (HAMA)

La somministrazione di anticorpi monoclonali antimurini può comportare lo sviluppo di anticorpi umani antimurini (HAMA). I pazienti che risultato positivi agli HAMA possono presentare un maggiore rischio di reazioni di ipersensibilità. Prima della somministrazione di Scintimun si consiglia di eseguire un'indagine sulla possibile precedente esposizione agli anticorpi monoclonali antimurini e di effettuare un test HAMA: un esito positivo costituirebbe una controindicazione per la somministrazione di Scintimun (vedere paragrafo 4.3).

#### Uso ripetuto

I dati circa la somministrazione ripetuta di Scintimun sono molto limitati. Scintimun deve essere utilizzato solo una volta nel corso della vita di un paziente.

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Principi attivi che inibiscono l'infiammazione o influiscono sul sistema ematopoietico (come gli antibiotici e i corticosteroidi) possono provocare risultati falsi negativi.

Pertanto tali sostanze non devono essere somministrate insieme o poco prima dell'iniezione di Scintimun.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne potenzialmente fertili

Quando si intende somministrare medicinali radioattivi a donne potenzialmente fertili, è importante assumere informazioni su una possibile gravidanza. Ove non sia provato il contrario, qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in stato di gravidanza. In caso di dubbi riguardo ad una possibile gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo mestruale è molto irregolare, ecc.), devono essere proposte alla paziente tecniche alternative che non utilizzino radiazioni ionizzanti (se disponibili).

##### Gravidanza

L'uso di besilesomab è controindicato in donne in stato di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

##### Allattamento

Non è noto se il prodotto sia escreto nel latte materno. Non si può escludere un rischio per il bambino allattato con latte materno.

Prima di somministrare un radiofarmaco a una madre che allatta con latte materno si deve prendere in considerazione la possibilità di posticipare la somministrazione del radionuclide fino al termine dell'allattamento e verificare che sia stato scelto il radiofarmaco più appropriato, tenendo conto della secrezione della radioattività nel latte materno. Se la somministrazione del medicinale radioattivo è ritenuta necessaria, l'allattamento con latte materno deve essere interrotto per tre giorni e l'escreto prodotto durante tale periodo deve essere gettato via. Questi tre giorni corrispondono a 10 emivite del tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) (60 ore). Decorso tale periodo, la radioattività rimanente rappresenta circa 1/1000 della radioattività iniziale presente nell'organismo.

Deve essere limitata la stretta vicinanza con il neonato durante le prime 12 ore successive all'iniezione.

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

Nello studio clinico più recente in cui Scintimun è stato somministrato a 123 pazienti, la reazione avversa riportata più comunemente è stata lo sviluppo di anticorpi umani antimurini (HAMA) verificatosi nel 14 % dei pazienti in seguito a una singola somministrazione (16 positivi su 116 testati a distanza di uno e/o tre mesi dalla somministrazione).

Nella tabella che segue sono riportate le reazioni avverse in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. Le frequenze si basano su dati derivanti dallo studio clinico più recente e da studi osservazionali sulla sicurezza.

La frequenza elencata di seguito è definita mediante la seguente convenzione:

molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

All'interno di ogni raggruppamento di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Eventi avversi	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica/anafilattoide	Raro
	Ipersensibilità, compresi angioedema, orticaria	Non comune
Patologie vascolari	Ipotensione	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia, artralgia	Raro
Esami diagnostici	Positivo all'anticorpo umano antimurino	Molto comune

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti è correlata all'induzione del cancro e potenzialmente all'insorgenza di difetti ereditari. Per le indagini diagnostiche di medicina nucleare la frequenza di tali reazioni avverse non è nota. Poiché la dose efficace è di circa 6,9 mSv quando viene somministrata l'attività massima raccomandata di 800 MBq ci si aspetta che queste reazioni avverse si presentino con bassa probabilità.

### 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

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

In caso di somministrazione di un sovradosaggio di radiazioni con tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) besilesomab, la dose assorbita dal paziente deve essere ridotta, quando possibile, aumentando l'eliminazione del radionuclide dal corpo mediante diuresi forzata, frequente eliminazione dell'urina, oltre che mediante la somministrazione di lassativi per favorire l'escrezione attraverso le feci.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Radiofarmaci per uso diagnostico, localizzazione di infiammazioni e infezioni, composti del Tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ), codice ATC: V09HA03

#### Meccanismo d'azione

Il besilesomab è un'immunoglobulina murina di isotipo IgG1 che si lega specificamente con l'NCA-95 (l'antigene non specifico cross-reattivo 95), un epitopo espresso sulla membrana cellulare dei granulociti e dei precursori dei granulociti. Il besilesomab cross-reagisce con i tumori che esprimono l'antigene carcino-embriionario (CEA). Il besilesomab non ha effetti sull'attivazione del complemento, sulla funzione dei granulociti o sulle piastrine.

#### Effetti farmacodinamici

Alle dosi di radioattività raccomandate, non produce alcun effetto farmacodinamico di rilevanza clinica.

#### Efficacia clinica

In uno studio cross-over randomizzato che ha confrontato la lettura in cieco delle immagini ottenute con Scintimun e di quelle acquisite con i globuli bianchi marcati con  $^{99m}\text{Tc}$  in 119 pazienti con sospetta osteomielite, il tasso di concordanza fra i due metodi è risultato pari all'83 % (limite inferiore dell'intervallo di confidenza del 95 %: 80 %). Tuttavia, in base alla diagnosi dello sperimentatore dopo un mese di follow-up, Scintimun ha evidenziato una specificità leggermente inferiore (71,8 %) rispetto ai globuli bianchi marcati con  $^{99m}\text{Tc}$  (79,5 %).

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di Scintimun per la diagnosi dell'infezione del piede diabetico.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Distribuzione

Le curve del tempo di concentrazione della radioattività nel sangue intero mostrano un decorso a due fasi che può essere suddiviso in una fase iniziale (0-2 ore) e una fase successiva (5-24 ore). In seguito alla correzione dovuta al decadimento del radionuclide, l'emivita calcolata per la fase iniziale è di 0,5 ore, mentre la fase successiva evidenzia un'emivita di eliminazione pari a 16 ore.

#### Captazione degli organi

Sei ore dopo l'iniezione, l'1,5 % circa di tutta la radioattività presente nell'organismo si riscontra nel fegato, mentre il 3,0 % circa si trova nella milza. A distanza di ventiquattro ore dall'iniezione, tali percentuali di radioattività sono dell'1,6 % nel fegato e del 2,3 % nella milza.

Accumuli insoliti non patologici possono essere osservati nella milza (fino al 6 % dei pazienti), nell'intestino (fino al 4 % dei pazienti), nel fegato e nel midollo osseo (fino al 3 % dei pazienti) e nella tiroide e nei reni (fino al 2 % dei pazienti).

#### Eliminazione

La misurazione dei livelli di radioattività nelle urine dimostra che fino al 14 % della radioattività somministrata viene escreta attraverso la milza nelle 24 ore successive all'iniezione. La bassa clearance renale della radioattività (0,2 L/h per un tasso di filtrazione glomerulare di circa 7 L/h) indica che il rene non è la via principale di eliminazione del besilesomab.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici sulla tossicità e la sicurezza sono stati condotti utilizzando kit in commercio ricostituiti con tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) decaduto, pertanto non è stato valutato l'effetto della radiazione.

In base a studi convenzionali di *safety pharmacology* e di tossicità sia con singola dose che con dosi ripetute, i dati preclinici ottenuti con il composto non radioattivo non evidenziano un particolare rischio per l'uomo, sebbene in uno studio con dosi ripetute condotto sulla scimmia, siano stati riscontrati anticorpi antimurini in tutti i gruppi di dosaggio (compresi i controlli). Gli studi sulla genotossicità condotti per valutare le impurità potenzialmente genotossiche sono risultati anch'essi negativi. Non sono stati eseguiti studi di cancerogenicità a lungo termine.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Flaconcino di Scintimun:

Sodio diidrogenofosfato, anidro  
Disodio monoidrogeno fosfato, anidro  
Sorbitolo E420  
In atmosfera di azoto

#### Flaconcino di solvente per Scintimun:

Acido propano 1,1,3,3 tetrafosfonico, sale tetrasodico, diidrato (PTP)  
Cloruro stannoso diidrato  
Sodio idrossido/acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)  
Azoto

### 6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 12.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.  
Dopo marcatura: 3 ore.

Non conservare a una temperatura superiore ai 25 °C dopo la marcatura.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Tenere il flaconcino nel confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo ricostituzione e marcatura, vedere paragrafo 6.3.

I radiofarmaci devono essere conservati in conformità con le normative nazionali relative ai prodotti radioattivi.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

### Flaconcino di Scintimun:

flaconcino da 15 mL di vetro incolore di tipo I, chiuso con tappo in gomma clorobutilica e capsula modellata in alluminio (verde), contenente 5,02 mg di polvere.

### Solvente per Scintimun:

flaconcino da 15 mL di vetro incolore di tipo I, chiuso con tappo in gomma clorobutilica e capsula modellata in alluminio (giallo), contenente 2,82 mg di polvere.

### Confezioni:

Kit contenente un flaconcino multidose di Scintimun e un flaconcino di solvente per Scintimun.

Kit contenente due flaconcini multidose di Scintimun e due flaconcini di solvente per Scintimun.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Avvertenza generale

I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati solo da personale autorizzato in strutture cliniche appositamente designate. Il ricevimento, la conservazione, l'uso, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti alle normative e/o alle appropriate autorizzazioni rilasciate dalle autorità competenti locali.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare sia le norme di radioprotezione che i requisiti di qualità farmaceutica. Devono essere adottate appropriate precauzioni di asepsi.

Il contenuto del flaconcino è destinato esclusivamente alla preparazione di tecnezio(<sup>99m</sup>Tc)-besilesomab e non deve essere somministrato direttamente al paziente senza che sia stata effettuata la procedura di preparazione.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla marcatura del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

Se in qualsiasi momento della preparazione del prodotto l'integrità del flaconcino risultasse compromessa, il prodotto non deve essere utilizzato.

La somministrazione deve essere effettuata in modo da minimizzare il rischio di contaminazione del medicinale e l'esposizione dell'operatore alle radiazioni. È obbligatoria una schermatura adeguata.

Il contenuto del kit prima della ricostituzione non è radioattivo. Tuttavia, dopo l'aggiunta di sodio pertecnetato (<sup>99m</sup>Tc), si deve mantenere una schermatura adeguata della preparazione finale.

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per altre persone derivanti dalla radiazione esterna o dalla contaminazione da parte di schizzi di urina, vomito, ecc. Quindi si devono adottare misure di protezione contro le radiazioni in conformità con le normative nazionali.

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**

CIS bio international  
B.P.32  
F-91192 Gif-sur-Yvette Cedex  
Francia

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

EU/1/09/602/001  
EU/1/09/602/002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 11 Gennaio 2010  
Data del rinnovo più recente: 26 Agosto 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{MM/AAAA}

## **11. DOSIMETRIA**

Il tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) è prodotto per mezzo di un generatore ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ) e decade con l'emissione di radiazioni gamma con un'energia media pari a 140 keV e un'emivita di 6,02 ore a tecnezio ( $^{99}\text{Tc}$ ), che, data la sua lunga emivita pari a  $2,13 \times 10^5$  anni, può essere considerato pressoché stabile.

Per ciascun organo, o gruppo di organi, le dosi assorbite sono state calcolate utilizzando la metodologia sviluppata dal MIRD (Medical Internal Radiation Dose).

La dose effettiva è stata calcolata utilizzando le dosi assorbite determinate per ogni singolo organo, tenendo presenti i fattori ponderali (radiazioni e tessuti) da utilizzare in base alle raccomandazioni della CIRP (Commissione internazionale per la protezione radiologica, Pubblicazione n. 103).

**Tabella 1: Valori delle dosi assorbite calcolate per l'uomo e la donna usati come riferimento.**

Organo	mSv/MBq	
	Uomo di riferimento	Donna di riferimento
Cervello	0,00236	0,00312
Cuore	0,00495	0,00597
Colon	0,00450	0,00576
Stomaco	0,00445	0,00535
Fegato	0,0100	0,0126
Intestino tenue	0,00480	0,00575
Midollo osseo (rosso)	0,0242	0,0229
Muscoli	0,00317	0,00391
Ovaie		0,00594
Pancreas	0,00690	0,00826
Cute	0,00178	0,00216
Polmoni	0,0125	0,0160
Milza	0,0271	0,0324
Rene	0,0210	0,0234
Seni		0,00301
Ghiandola surrenale	0,00759	0,00937
Testicoli	0,00182	
Timo	0,00351	0,00423
Tiroide	0,00279	0,00321
Ossa	0,0177	0,0227
Utero		0,00501
Cistifellea	0,00591	0,00681
Vescica	0,00305	0,00380
Tutto l'organismo	0,00445	0,00552
<b>Dose efficace 0,00863 mSv / MBq</b>		

La dose efficace derivante dalla somministrazione di un'attività pari a 800 MBq per un adulto che pesa 70 kg è di 6,9 mSv.

Per una attività somministrata di 800 MBq la dose di radiazione tipica all'osso, organo target, è di 14,2 mGy e le dosi di radiazione tipica agli organi critici, al midollo spinale, alla milza e ai reni sono di 19,4 mGy, 21,7 mGy, e 16,8 mGy rispettivamente.

## 12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Scintimun è una polvere sterile contenente 1 mg di besilesomab per ciascun flaconcino Scintimun.

I prelievi devono essere effettuati in condizioni di asepsi. I flaconcini non devono essere aperti. Dopo aver disinfettato il tappo, la soluzione deve essere prelevata attraverso il tappo con una siringa monouso dotata di schermatura protettiva adeguata e di un ago monouso sterile o usando un sistema di applicazione automatica autorizzato. Se l'integrità del flaconcino è compromessa, il prodotto non deve essere usato.

### Istruzioni per la preparazione

Al fine di assicurare una marcatura della massima efficacia:

- la marcatura deve essere eseguita usando sodio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) pertechnetato appena eluito.
- gli eluati devono essere prelevati esclusivamente da un generatore di tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) che sia stato eluito entro le precedenti 24 ore (vale a dire con uno sviluppo interno inferiore alle 24 ore).
- il primo eluato prelevato da un generatore di tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) che non sia stato eluito nell'arco del fine settimana NON deve essere utilizzato.

### Procedura:

1. Prelevare dal kit un flaconcino di solvente per Scintimun (capsula di alluminio modellata di colore giallo). Disinfettare il setto e lasciarlo asciugare. Mediante una siringa, introdurre attraverso il sigillo di gomma 5 mL di soluzione di sodio cloruro allo 0,9 %. Senza rimuovere l'ago, estrarre un volume equivalente di aria al fine di evitare una pressione eccessiva all'interno del flaconcino. Agitare dolcemente.
2. Una volta completata la dissoluzione, disinfettare il setto e lasciarlo asciugare. Con una siringa ipodermica trasferire **1 mL** di questa soluzione in un flaconcino di Scintimun (capsula di alluminio modellata di colore verde). Senza rimuovere l'ago, estrarre un volume equivalente di aria al fine di evitare una pressione eccessiva all'interno del flaconcino. Roteare con molta cautela, il contenuto del flaconcino di Scintimun si dissolverà nell'arco di un minuto (NON agitare).
3. Dopo un minuto, controllare che il contenuto del flaconcino di Scintimun si sia disciolto completamente. Posizionare il flaconcino di Scintimun in un adeguato contenitore protettivo di piombo. Disinfettare il setto e lasciarlo asciugare. Mediante una siringa ipodermica, introdurre attraverso il sigillo di gomma **2-7 mL** pertechnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ) (l'eluato soddisfa i requisiti dell'attuale Farmacopea Europea). Senza rimuovere l'ago, estrarre un volume equivalente di aria al fine di evitare una pressione eccessiva all'interno del flaconcino. Roteare e con cautela al fine di miscelare tutta la soluzione (NON agitare). La radioattività deve essere compresa fra **400 e 1800 MBq** a seconda del volume di pertechnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Il volume totale del flaconcino di Scintimun equivale a 3 – 8 mL.
4. Compilare l'etichetta acclusa e attaccarla sulla soluzione marcata.
5. 10 minuti dopo l'aggiunta del pertechnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ) la soluzione è pronta per essere iniettata.

### Note relative alle istruzioni:

- Il solvente per Scintimun non deve MAI essere marcato prima e successivamente aggiunto a Scintimun.
- La soluzione marcata finale per l'iniezione deve essere protetta dall'ossigeno.

Dopo la ricostituzione con il solvente fornito e la marcatura con sodio pertechnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ) soluzione iniettabile, la soluzione iniettabile di tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) besilesomab che ne deriva, limpida e incolore, ha un pH di 6,5-7,5.

### Controllo qualità

La purezza radiochimica della preparazione marcata finale può essere testata adottando la seguente procedura:

### Metodo

Cromatografia su strato sottile istantanea o cromatografia su carta

### Materiali e reagenti

- Adsorbente: lastrine (2,5 x 20 cm) per cromatografia su strato sottile rivestite di gel di silice (ITLC-SG) o per cromatografia su carta (RBM-1). Tracciare una linea di partenza a 2,5 cm dalla parte inferiore della lastrine di carta.
- Solvente: metil etil chetone (MEK)
- Contenitori: contenitori idonei come vasche per cromatografia o flaconi Erlenmeyer da 1.000 mL.
- Varie: pinze, forbici, siringe, idoneo apparecchio contatore.

### Procedura

Non lasciar entrare aria nel flaconcino da testare e conservare tutti i flaconcini contenenti la soluzione radioattiva in contenitori di piombo.

1. Introdurre il solvente nella vasca per cromatografia fino a una profondità di circa 2 cm. Coprire la vasca e permettere che si equilibri per almeno 5 minuti.
2. Mediante una siringa e un ago, applicare una goccia (2 µL) della soluzione marcata sulla linea di partenza della lastrine di carta per la ITLC-SG o RBM-1.
3. Introdurre immediatamente la lastrine di carta per ITLC-SG o RBM-1 nella vasca per cromatografia usando una pinza per evitare la formazione di pertecnetato (<sup>99m</sup>Tc) a causa della presenza di ossigeno. NON lasciar asciugare la goccia.
4. Quando il solvente avrà raggiunto la parte alta della lastrine (circa 10 minuti), rimuovere ciascuna lastrine con le pinze e lasciarla asciugare all'aria.
5. Tagliare la lastrine in due parti separate al Rf = 0,5.
6. Contare separatamente ciascuna sezione della lastrine e registrare i valori ottenuti (utilizzare un apparecchio di rilevazione adatto con un tempo di conteggio costante, una geometria e rumore di fondo noti).
7. Calcoli

La purezza radiochimica corrisponde alla percentuale di tecnezio (<sup>99m</sup>Tc) legato e viene calcolata come segue dopo aver corretto i dati per il rumore di fondo:

$$\% \text{ di tecnezio } (^{99m}\text{Tc}) \text{ legato} = 100 \% - \% \text{ di tecnezio } (^{99m}\text{Tc}) \text{ libero}$$

$$\text{Dove: } \% \text{ di tecnezio } (^{99m}\text{Tc}) \text{ libero} = \frac{\text{Radioattività della lastrine tagliata da Rf 0.5 a Rf 1.0}}{\text{Radioattività totale della lastrine}} \times 100$$

8. La purezza radiochimica (la percentuale di tecnezio (<sup>99m</sup>Tc) legato)) deve essere maggiore o uguale al 95 %.
9. La soluzione deve essere ispezionata a occhio nudo prima dell'uso. Devono essere usate soltanto soluzioni limpide, prive di particelle visibili.

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

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

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE 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. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

GLYCOTOPE Biotechnology GmbH  
Czerny-Ring, 22  
69115 HEIDELBERG  
GERMANIA

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

CIS bio international  
B.P. 32  
F-91192 Gif-sur-Yvette Cedex  
Francia

**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**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, al momento del lancio del prodotto, tutti i medici specialisti in medicina nucleare che si prevede prescrivano/utilizzino Scintimun siano in possesso di una Comunicazione Diretta agli Operatori Sanitari (*Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC) che comprende informazioni relative ai potenziali rischi della generazione di anticorpi umani antimurini (HAMA), reazioni di ipersensibilità e rischi di ipotensione acuta, secondo quanto stabilito dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP).

La DHCP comprende anche 3 copie di una Carta di allerta per il paziente compilata dall'operatore sanitario e fornita a ogni paziente.

Agenzia Italiana del Farmaco