

FOGLIO ILLUSTRATIVO

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Indio (^{111}In) Ossina Curium Netherlands 37 MBq/mL precursore radiofarmaceutico, soluzione

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Categoria farmacoterapeutica: Radiofarmaci diagnostici, rilevamento di infiammazione e infezione, Composti dell'indio (^{111}In).

Codice ATC: V09HB01.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Medicinale solo per uso diagnostico.

Indio (^{111}In) ossina viene usato come componente per la radiomarcatura in vitro di determinate cellule del sangue opportunamente separate, che sono successivamente somministrate per via endovenosa per diversi scopi di indagine mediante procedure di imaging/conta cellulare appropriate.

Le procedure di indagine che utilizzano cellule del sangue marcate con indio (^{111}In) includono:

- Leucociti o granulociti marcati con ^{111}In : indagini in sede di processi infiammatori e di ascessi, complementari ad altre ricerche di imaging; ad esempio, localizzazione di sedi di infezione focale, come ascessi addominali, conferma di infezioni ossee dopo protesizzazione, indagini su piressie di origine sconosciuta e valutazione di condizioni infiammatorie non associate a infezioni come ad esempio malattia intestinale infiammatoria. In zone dello scheletro con midollo rosso, la ridotta captazione di leucociti marcati con ^{111}In potrebbe essere associata a osteomielite. La captazione polmonare diffusa o locale di leucociti marcati con ^{111}In deve essere interpretata con cautela, poiché può essere dovuta a una localizzazione marginale fisiologica.
- Piastrine (trombociti) marcate con ^{111}In : determinazione della sopravvivenza e della biodistribuzione delle piastrine; in particolare, captazione splenica ed epatica in casi di trombocitopenia, trombosi arteriosa o vascolare, aneurismi e sedi infiammatorie nel rigetto di trapianto quali sedi renali e pancreatiche.
- Eritrociti marcati con ^{111}In : Indagini in sedi di emorragia gastrointestinale.

CONTROINDICAZIONI

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

PRECAUZIONI PER L'USO

Potenziale insorgenza di reazioni di ipersensibilità o anafilattiche

Se si verificano reazioni da ipersensibilità o reazioni anafilattiche, interrompere immediatamente la somministrazione del medicinale e, se necessario, avviare un trattamento per via endovenosa. Per consentire un intervento immediato in caso di emergenza, devono essere subito disponibili i medicinali e le apparecchiature necessarie, come tubo endotracheale e respiratore.

Giustificazione del rapporto beneficio/rischio individuale

Per ogni paziente, l'esposizione alle radiazioni ionizzanti deve essere giustificata in base ai possibili benefici. L'attività somministrata deve essere tale che la dose di radiazioni risultante sia pari al livello più basso ragionevolmente possibile per ottenere il risultato diagnostico desiderato.

Popolazione pediatrica

Per informazioni sull'uso nella popolazione pediatrica, vedere paragrafo **Dose, Modo e Tempo di Somministrazione**.

Per l'uso nella popolazione pediatrica si richiede estrema cautela nel valutare l'indicazione, perché l'efficacia della dose per MBq è più elevata rispetto a quella impiegata per gli adulti (si veda il paragrafo **Dosimetria**).

Avvertenze specifiche

Il contenuto del flaconcino di indio (^{111}In) ossina deve essere usato solo per la marcatura in vitro di cellule del sangue opportunamente separate, evitando la somministrazione diretta al paziente.

I materiali utilizzati per la separazione delle cellule potrebbero causare reazioni da ipersensibilità. È essenziale depurare le cellule dagli agenti sedimentanti prima di reiniettarle nel paziente.

I riferimenti della letteratura per gli usi clinici delle cellule del sangue marcate con indio 111 si riferiscono principalmente all'utilizzo di cellule del sangue autologhe; ovviamente, la somministrazione di cellule da donatore potrebbe comportare dei rischi.

INTERAZIONI

Non sono stati svolti studi di interazione.

È stato segnalato che i corticosteroidi e gli antibiotici riducono la captazione dei leucociti marcati con indio (^{111}In) negli ascessi, ma non si ha, tuttora, chiara evidenza. Gli antibiotici che hanno successo nel trattamento potrebbero pregiudicare la migrazione dei leucociti per riduzione dello stimolo chemiotattico.

AVVERTENZE SPECIALI

Donne potenzialmente fertili

Quando si devono somministrare medicinali radioattivi a donne in età fertile, è sempre necessario ottenere informazioni su un'eventuale gravidanza. Ogni donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata gravida fino a prova contraria. In caso di dubbio, è importante che l'esposizione alle radiazioni sia quella minima compatibile con l'ottenimento delle informazioni cliniche desiderate. Si raccomanda di prendere in considerazione tecniche alternative che non fanno uso di radiazioni ionizzanti. Alle donne in età fertile si devono consigliare misure per evitare la gravidanza finché la dose calcolata nell'utero non scenda al di sotto di 0,5 mGy.

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di cellule del sangue marcate con indio-111, preparate con indio-111 ossina durante la gravidanza umana. Esiste una certa evidenza sulla teratogenicità dell'indio ottenuta mediante studi sugli animali.

Le procedure con radionuclidi eseguite su donne gravide espongono a dosi di radiazioni anche il feto. Solo in caso di assoluta necessità tali indagini possono essere eseguite durante la gravidanza, quando il probabile beneficio supera il rischio corso dalla madre e dal feto.

Allattamento

Prima di somministrare un medicinale radioattivo a una donna che sta allattando, è indispensabile valutare se l'indagine può essere ragionevolmente ritardata fino al termine dell'allattamento e se è stato scelto il radiofarmaco più appropriato tenendo presente l'emissione di attività nel latte materno. Se la somministrazione di cellule del sangue marcate con In-111 viene considerata necessaria, non è necessario interrompere l'allattamento al seno.

Fertilità

L'effetto della somministrazione di Indio (^{111}In) Ossina Curium Netherlands sulla fertilità non è noto.

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

Non sono stati svolti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ossia è praticamente "privo di sodio".

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

Posologia

Il flaconcino contiene una soluzione isotonica sterile per la radiomarcatura *in vitro* di cellule del sangue che sono successivamente somministrate per via endovenosa.

Leucociti o granulociti marcati con ^{111}In

L'attività raccomandata per gli adulti e gli anziani è di 7,4-30 MBq somministrata per via endovenosa. Gli studi scintigrafici per rilevare gli accumuli focali di leucociti marcati con ^{111}In possono essere avviati con successo 3-6 ore dopo la somministrazione. L'accumulo relativo nelle lesioni infiammatorie è tuttavia molto più marcato se si esegue la scansione 24 ore dopo l'iniezione.

Piastrine marcate con ^{111}In

L'attività raccomandata per gli adulti e gli anziani al fine di studiare la sopravvivenza delle piastrine è di 1,85-3,7 MBq, mentre per gli studi sulla distribuzione delle piastrine è di 3,7-18,5 MBq. In entrambi i casi, le piastrine marcate sono somministrate per via endovenosa.

Negli studi sulla sopravvivenza delle piastrine, la tempistica dei prelievi e il numero di campioni prelevati dipendono dallo scopo dello studio e dalla sopravvivenza media presunta. Si raccomanda di prelevare i campioni almeno 20 minuti, 2 ore, 3 ore e 4 ore dopo l'iniezione, quindi ogni giorno per un massimo di 10 giorni.

Gli studi scintigrafici per rilevare il deposito di piastrine marcate possono essere avviati con successo 2-6 ore dopo la somministrazione. Si raccomanda di eseguire l'imaging più volte fino a 48 o 72 ore dopo l'iniezione.

Eritrociti marcati con ^{111}In

L'attività raccomandata per gli adulti e gli anziani è di 3,7-30 MBq somministrata per via endovenosa.

Uso nei bambini

Il dosaggio da somministrare ai bambini può essere calcolato in modo approssimativo correggendo opportunamente l'attività degli adulti in base a peso, area della superficie corporea o età. Per neonati e bambini di età inferiore a un anno, è inoltre necessario considerare le dimensioni dell'organo bersaglio in relazione all'intero corpo.

Nei bambini molto giovani (fino a un anno), per ottenere immagini di qualità sufficiente è necessaria una dose minima del 10% della dose raccomandata per gli adulti.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso dopo la marcatura in vitro delle cellule del sangue.

Acquisizione delle immagini

Per valutare l'idrocefalo o l'ostruzione del flusso del liquido cerebrospinale, la prima visualizzazione dell'area cranica deve avvenire preferibilmente 1-1,5 ore dopo l'iniezione. Ulteriori indagini di *imaging* sono eseguite dopo 3, 6 e 24 ore o, laddove necessario, anche dopo 48 o 72 ore dalla somministrazione, a seconda delle informazioni diagnostiche richieste.

Dopo l'iniezione suboccipitale, la scintigrafia deve iniziare, se possibile, già 15 minuti dopo l'iniezione. Per ottenere le immagini successive, i tempi prima indicati devono essere anticipati di 1 o più ore.

In caso di otorrea o rinorrea, la fuoriuscita può essere talmente minima da non essere rilevabile alle immagini scintigrafiche. Le fuoriuscite attraverso il naso o l'orecchio possono essere rilevate introducendo tamponi di cotone idrofilo nell'orecchio esterno o nella cavità nasale e misurando la radioattività di questi ultimi.

SOVRADOSAGGIO

In caso di somministrazione accidentale di una dose eccessiva di cellule del sangue marcate con indio-111, esistono poche possibilità di trattamento di supporto, poiché l'eliminazione del radionuclide dipende interamente dalla normale degradazione cellulare fisiologica.

EFFETTI INDESIDERATI

Le reazioni avverse sono elencate qui di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e per gruppi di frequenza. Le frequenze sono classificate come: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); Molto raro ($< 1/10000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Per le cellule del sangue marcate con indio-111 (cioè la sospensione per la reiniezione di cellule del sangue marcate) sono noti i seguenti effetti indesiderati:

Disturbi del sistema immunitario Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Reazioni anafilattiche, ipersensibilità.
--	--

Sono stati segnalati casi molto limitati di ipersensibilità evidenziata da reazioni cutanee e generalizzate, forse di natura anafilattica, dopo la somministrazione di cellule del sangue marcate con indio-111. Occorre notare che anche i materiali utilizzati per la separazione delle cellule potrebbero causare reazioni da ipersensibilità. È essenziale depurare le cellule dagli agenti sedimentanti prima di reiniettarle nel paziente. (vedere anche paragrafo 4.4).

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è correlata con l'induzione di cancro e, potenzialmente, con lo sviluppo di difetti ereditari. Considerato che la dose efficace è di 10,8 mSv per i leucociti marcati (7,2 mSv per i trombociti marcati) quando si somministra la massima attività raccomandata di 30 MBq per la marcatura dei leucociti (18,5 MBq nel caso dei trombociti), è prevedibile che il rischio di tali reazioni avverse sia basso.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale

SCADENZA E CONSERVAZIONE

La data di scadenza è fissata a un massimo di 8 giorni dopo la produzione (data di riferimento dell'attività e ora più un giorno).

Il tampone Tris scade 3 anni dopo la data di fabbricazione.

Conservare a temperatura inferiore ai + 25 °C.

Il prodotto non contiene conservanti antimicrobici.

La conservazione deve essere conforme alle norme nazionali per i materiali radioattivi.

COMPOSIZIONE

- Indio (¹¹¹In) cloruro 37 MBq
- Ossina 0,025 mg

Caratteristiche fisiche dell'isotopo radioattivo (¹¹¹In) nel principio attivo :

Emivita fisica 2,8 giorni

Principale radiazione emessa:

Livello di energia	Abbondanza (%)
171 keV	90,9
245 keV	94

Eccipienti:

Acido acetico glaciale, Sodio acetato tridrato, Sodio cloruro, Ferrico cloruro esaidrato, Acido cloridrico, Acqua per preparazioni iniettabili

Tampone Tris (pH = 7,9 - 8,1): trometamolo, acido cloridrico, acqua per iniezioni

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Precursore radiofarmaceutico, soluzione (pH = 2,5 – 3,5).

Flaconcino di vetro da 10 mL (Tipo I Ph. Eur.) chiuso con tappo in gomma bromobutilica rivestita di politetrafluoretilene (PTFE), sigillato con ghiera di alluminio incolore e dotato di involucro di schermature in piombe.

Tampone Tris: Flaconcino di vetro da 10 ml (Tipo I Ph. Eur.) chiuso con tappo in gomma bromobutilica e sigillato con ghiera in alluminio gialla.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Curium Netherlands B.V.

Westerduinweg 3

1755 LE Petten

Paesi Bassi

PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Curium Netherlands B.V.

Westerduinweg 3

1755 LE Petten

DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

LE INFORMAZIONI SEGUENTI SONO DESTINATE ESCLUSIVAMENTE AGLI OPERATORI SANITARI

Istruzioni per l'uso

I prelievi devono essere eseguiti in condizioni di asepsi. Il flaconcino non deve essere aperto prima di aver disinfettato il tappo. La soluzione deve essere prelevata attraverso il tappo con una siringa monodose dotata di schermatura di piombo idonea e ago sterile monouso.

Incompatibilità

Indio (^{111}In) ossina è un marcatore aspecifico per le cellule del sangue che, in presenza di sangue intero, forma rapidamente transferrina marcata con indio-111. Pertanto, occorre prestare attenzione nella preparazione delle cellule del sangue separate da marcare, per garantire la separazione delle cellule del sangue indesiderate e di altre proteine del sangue. È importante che tutta la vetreria utilizzata nella preparazione dei reagenti venga pulita a fondo per garantire l'assenza di impurità costituite da tracce di ioni metallici.

PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE

Avvertenze generali

I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati solo da personale autorizzato in strutture sanitarie appositamente designate. Il ricevimento, la conservazione, l'uso, il trasferimento e lo smaltimento devono essere eseguiti in conformità alla normativa e/o alle appropriate autorizzazioni delle Autorità competenti locali.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare sia le norme di radioprotezione, sia i requisiti di qualità farmaceutica. Si devono adottare adeguate precauzioni di asepsi.

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

Le procedure di somministrazione devono svolgersi in modo tale da ridurre al minimo il rischio di contaminazione del medicinale e di irradiazione degli operatori. È obbligatoria una schermatura adeguata.

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per altre persone per irradiazione esterna o contaminazione proveniente dalla fuoriuscita di urine, vomito, etc. Per questo motivo si devono adottare misure di protezione contro le radiazioni in conformità alla normativa nazionale.

Istruzioni per lo smaltimento dei rifiuti:

L'indio (^{111}In) ossina non utilizzato deve essere lasciato decadere finché non abbia raggiunto un livello di attività così basso che, in base alle normative locali, non sia più considerato radioattivo. A quel punto, può essere smaltito come rifiuto non pericoloso. I flaconcini non utilizzati con tampone Tris liofilizzato possono essere smaltiti come rifiuti non pericolosi.

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

DOSIMETRIA

I dati sono tratti dalla pubblicazione ICRP 53, International Commission on Radiological Protection, "Radiation dose to Patients from Radiopharmaceuticals", Pergamon Press, 1988, (Annali ICRP, vol. 18 (1-4), 1987).

Leucociti marcati con ¹¹¹In:

Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)

Organo	Adulto	15 anno	10 anno	5 anno	1 anno
Ghiandole surrenali	3,1E-01	4,0E-01	5,9E-01	8,2E-01	1,4E+00
Parete della vescica	7,2E-02	1,0E-01	1,6E-01	2,4E-01	4,1E-01
Superfici ossee	3,5E-01	5,0E-01	8,0E-01	1,4E+00	2,9E+00
Mammella	9,0E-02	9,0E-02	1,5E-01	2,3E-01	3,9E-01
Tratto GI:					
Parete gastrica	2,8E-01	3,3E-01	4,9E-01	6,8E-01	1,1E+00
Intestino tenue	1,6E-01	1,9E-01	2,9E-01	4,3E-01	7,1E-01
Parete dell'intestino crasso superiore	1,6E-01	1,9E-01	3,0E-01	4,7E-01	7,8E-01
Parete dell'intestino crasso inferiore	1,3E-01	1,6E-01	2,4E-01	3,3E-01	5,4E-01
Cuore	1,7E-01	2,1E-01	3,0E-01	4,3E-01	7,3E-01
Reni	3,3E-01	3,9E-01	6,0E-01	8,7E-01	1,4E+00
Fegato	7,1E-01	8,8E-01	1,3E+00	1,8E+00	3,2E+00
Polmoni	1,6E-01	2,1E-01	3,1E-01	4,6E-01	8,1E-01
Ovaie	1,2E-01	1,7E-01	2,4E-01	3,5E-01	5,6E-01
Pancreas	5,2E-01	6,1E-01	9,1E-01	1,3E+00	2,1E+00
Midollo rosso	6,9E-01	8,8E-01	1,3E+00	2,3E+00	4,5E+00
Milza	5,5E+00	7,6E+00	1,1E+01	1,7E+01	3,0E+01
Testicoli	4,5E-02	6,4E-02	9,9E-02	1,5E-01	2,8E-01
Tiroide	6,1E-02	9,0E-02	1,3E-01	2,1E-01	3,8E-01
Utero	1,2E-01	1,4E-01	2,1E-01	3,0E-01	5,0E-01
Altri tessuti	1,1E-01	1,4E-01	2,0E-01	3,0E-01	5,3E-01
Dose efficace equivalente (mSv/MBq)	5,9E-01	7,9E-01	1,2E+00	1,8E+00	3,2E+00

Piastrine marcate con ¹¹¹In:

Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)

Organo	Adulto	15 anno	10 anno	5 anno	1 anno
Ghiandole surrenali	3,7E-01	4,7E-01	7,2E-01	1,0E+00	1,8E+00
Parete della vescica	6,6E-02	9,2E-02	1,4E-01	2,2E-01	3,9E-01
Superfici ossee	2,3E-01	3,2E-01	5,1E-01	8,7E-01	1,8E+00
Mammella	1,0E-01	1,1E-01	1,8E-01	2,9E-01	4,9E-01
Tratto GI:					
Parete gastrica	3,5E-01	4,1E-01	6,0E-01	8,3E-01	1,4E+00
Intestino tenue	1,4E-01	1,7E-01	2,7E-01	4,2E-01	7,4E-01

Parete dell'intestino crasso superiore	1,4E-01	1,8E-01	2,9E-01	4,7E-01	8,0E-01
Parete dell'intestino crasso inferiore	9,7E-02	1,3E-01	2,0E-01	2,9E-01	5,0E-01
Cuore	3,9E-01	4,8E-01	7,1E-01	1,0E+00	1,8E+00
Reni	4,1E-01	5,0E-01	7,6E-01	1,1E+00	1,8E+00
Fegato	7,3E-01	9,1E-01	1,3E+00	1,9E+00	3,4E+00
Polmoni	2,8E-01	3,6E-01	5,5E-01	8,5E-01	1,5E+00
Ovaie	9,8E-02	1,3E-01	2,0E-01	3,1E-01	5,3E-01
Pancreas	6,6E-01	7,5E-01	1,1E+00	1,6E+00	2,6E+00
Midollo rosso	3,6E-01	4,6E-01	6,8E-01	1,1E+00	2,1E+00
Milza	7,5E+00	1,0E+01	1,5E+01	2,3E+01	4,1E+01
Testicoli	4,3E-02	6,0E-02	9,1E-02	1,4E-01	2,7E-01
Tiroide	8,1E-02	1,1E-01	1,8E-01	2,9E-01	5,4E-01
Utero	9,5E-02	1,2E-01	1,8E-01	2,8E-01	4,9E-01
Altri tessuti	1,2E-01	1,4E-01	2,1E-01	3,1E-01	5,6E-01
Dose efficace equivalente (mSv/MBq)	7,0E-01	9,3E-01	1,4E+00	2,1E+00	3,7E+00

ICRP 80 fornisce un valore di 3,6E-01 mSv/MBq come dose efficace per gli adulti per quanto riguarda i leucociti marcati con indio (¹¹¹In). La dose efficace risultante da un'attività somministrata di 30 MBq di leucociti marcati con indio (¹¹¹In) in questo caso è pari a 10,8 mSv.

Inoltre, ICRP 80 fornisce un valore di 3,9E-01 mSv/MBq come dose efficace per gli adulti per quanto riguarda le piastrine marcate con indio (¹¹¹In). La dose efficace risultante da un'attività somministrata di 18,5 MBq di piastrine marcate con indio (¹¹¹In) in questo caso è pari a 7,2 mSv. Queste dosi efficaci sono nello stesso range di quelle risultanti da alcuni esami radiografici comunemente eseguiti.

La somministrazione di 3 MBq di leucociti marcati con ¹¹¹In in bambini molto piccoli (età fino a 1 anno) produce una dose assorbita nella milza di 90 mGy e un equivalente di dose efficace pari a 9,6 mSv. La somministrazione di 1,85 MBq di piastrine marcate con ¹¹¹In analogamente produce una dose assorbita nella milza di 76 mGy e un equivalente di dose efficace pari a 6,8 mSv.

ICRP 53 non include dati sulla dosimetria delle radiazioni per gli eritrociti marcati con indio (¹¹¹In). Tuttavia, in base alla stessa metodologia, è stato calcolato il seguente equivalente di dose efficace:

Equivalente di dose efficace (mSv/MBq)	Adulto	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
	4,0E-01	4,0E-01	7,0E-01	1,1E+00	2,0E+00

L'equivalente di dose efficace risultante da un'attività somministrata di 18,5 MBq di eritrociti marcati con indio (¹¹¹In) è pari a 7,4 mSv.