

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NANOCOLL 0,5 mg kit per preparazione radiofarmaceutica

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene:

Principio attivo:

Albumina umana particelle nanocolloidali.
0,5 mg

Almeno il 95% delle particelle colloidali di albumina umana ha un diametro ≤ 80 nm

NANOCOLL è preparato utilizzando sieroalbumina umana ottenuta da donatori di sangue umano testati in accordo alle normative della Comunità Europea e risultati non reattivi per:

- antigeni di superficie dell'epatite B (HBsAg)
- anticorpi antiviral dell'immunodeficienza umana (anti-HIV 1/2)
- anticorpi antiviral dell'epatite C (anti-HCV)

Il radionuclide non è incluso in questo kit.

Eccipienti con effetto noto:

Sodio: 0.24 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Kit per preparazione radio farmaceutica

Polvere granulare bianca.

Polvere per soluzione iniettabile

NANOCOLL deve essere marcato con Sodio Pertecnetato (^{99m}Tc) soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Dopo marcatura con Sodio Pertecnetato (^{99m}Tc) soluzione iniettabile, il prodotto è indicato per:

somministrazione endovenosa:

- Visualizzazione del midollo osseo (il prodotto non è adatto per lo studio dell'attività emopoietica del midollo osseo)
- Visualizzazione di processi infiammatori in aree diverse da quelle addominali.

somministrazione sottocutanea:

Linfoscintigrafia

- La linfoscintigrafia convenzionale per verificare l'integrità del sistema linfatico e differenziare fra ostruzioni linfatiche e venose.
- Scintigrafia e rilevazione intraoperatoria del linfonodo sentinella (SLNS) per biopsia radioguidata nel melanoma, nel carcinoma mammario, nel carcinoma del pene, nel carcinoma squamocellulare del cavo orale, nel carcinoma della vulva.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Le dosi raccomandate negli adulti sono le seguenti:

somministrazione endovenosa:

- Visualizzazione del midollo osseo: 185-500 MBq.
- Visualizzazione di processi infiammatori: 370-500 MBq.

somministrazione sottocutanea:

Linfoscintigrafia convenzionale

L'attività raccomandata per la linfoscintigrafia tramite iniezione sottocutanea (interstiziale) singola o ripetuta è compresa tra 18,5 e 110 MBq per sito di iniezione e dipende dall'area anatomica da esaminare e dall'intervallo di tempo intercorso tra l'iniezione e la visualizzazione.

Il volume iniettato non deve superare i 0,2-0,3 ml. Un volume massimo di 0,5 ml per sito di iniezione è critico.

Dato che il sito di iniezione è sottocutaneo, si deve verificare tramite aspirazione che un vaso sanguigno non sia stato inavvertitamente perforato.

Scintigrafia e rilevazione intraoperatoria del linfonodo sentinella (SLNS)

Melanoma: la dose raccomandata varia da 10 a 110 MBq, attraverso quattro iniezioni intorno alla lesione primitiva o alla cicatrice biptica utilizzando un' aliquota dell'attività totale suggerita. La dose dipende dai tempi che intercorrono tra l'iniezione e l'acquisizione delle immagini o l'intervento chirurgico.

Carcinoma mammario: Nanocoll può essere somministrato con iniezioni a livello intradermico, subdermico o periareolare, in presenza di tumore superficiale o a livello intratumorale o interstiziale peritumorale se il tumore è profondo.

L'attività totale somministrata può variare da 5 a 200 MBq, a seconda delle necessità (tempo dell'intervento chirurgico, tumore superficiale o profondo),

da somministrare mediante iniezione singola, possibilmente in un volume ridotto (circa 0,2 ml). La somministrazione mediante iniezioni multiple o di altre attività può essere effettuata in circostanze e/o condizioni speciali e a seconda della sensibilità della strumentazione utilizzata.

Carcinoma del pene: 40-131 MBq in più dosi, ciascuna da 20 MBq, mediante iniezione intratumorale o peritumorale (tumori profondi).

Si consiglia la somministrazione della dose 30 minuti dopo l'anestesia locale spray in un volume di 0,3-0,4 ml mediante iniezione intratumorale o peritumorale. Nei tumori profondi, è consigliabile somministrare nell'area circostante il tumore, creando un piccolo rilevamento dermico. L'iniezione può essere divisa in tre o quattro depositi da 0,1 ml e iniettati in prossimità del tumore. Per i tumori estesi, non limitati al glande, il tracciante può essere somministrato nel prepuzio. In caso di somministrazione intracavernosa, è possibile la rilevazione del linfonodo. La rilevazione del linfonodo sentinella è possibile in circa il 97% dei pazienti e i falsi negativi sono limitati al 4% dei casi.

Carcinoma squamocellulare del cavo orale: 30-100 MBq in una o più dosi, mediante iniezione intratumorale o peritumorale (tumori profondi).

E' suggerito un volume di 0,1-0,2 ml per aliquota, per minimizzare la contaminazione dovuta alla resistenza del tessuto della lingua, in due - quattro iniezioni, da iniettare a 0,1-0,5 cm dal tumore, o dal margine cicatriziale, assumendo come riferimento la posizione della cicatrice chirurgica. Per le lesioni localizzate in siti con abbondanti tessuti molli (ad esempio palato molle o pavimento della bocca), devono essere somministrate quattro distinte iniezioni sottomucosali intorno alla lesione (alle ore: 3, 6, 9 e 12). Per le lesioni localizzate nel muscolo (ad esempio nella lingua), le iniezioni devono essere eseguite in base alla profondità della lesione. Dopo l'iniezione al paziente deve essere chiesto di effettuare un risciacquo della bocca, per ridurre al minimo l'accumulo del radiofarmaco nella cavità orale.

Carcinoma della vulva: 20-150 MBq, mediante iniezione peritumorale (tumori profondi).

Si suggeriscono da due a quattro iniezioni intradermiche/intramucosali peritumorali di Nanocoll, dopo l'applicazione di una crema o spray anestetico, come la lidocaina o il cloruro di etile. Le iniezioni dovranno raggiungere approssimativamente un volume totale di 0,4-0,5 mL (0,1 mL per iniezione).

Compromissione renale ed epatica

E' richiesta un'attenta valutazione dell'attività da somministrare, poichè in questi pazienti è possibile un'aumentata esposizione alle radiazioni.

Popolazione pediatrica

L'utilizzo nei bambini e negli adolescenti deve essere attentamente considerato sulla base delle necessità cliniche e valutando il rapporto rischio/beneficio in questo gruppo di pazienti.

La dose da somministrare a bambini e adolescenti deve essere una frazione di quella dell'adulto in accordo alle raccomandazioni del Paediatric Task Group dell'European Association of Nuclear Medicine (EANM-1990) sulla base del peso corporeo secondo la seguente tabella:

Frazioni della dose per adulto.

Agenzia Italiana del Farmaco

3 kg = 0.10	22 kg = 0.50	42 kg = 0.78
4 kg = 0.14	24 kg = 0.53	44 kg = 0.80
6 kg = 0.19	26 kg = 0.56	46 kg = 0.82
8 kg = 0.23	28 kg = 0.58	48 kg = 0.85
10 kg = 0.27	30 kg = 0.62	50 kg = 0.88
12 kg = 0.32	32 kg = 0.65	52-54 kg = 0.90
14 kg = 0.36	34 kg = 0.68	56-58 kg = 0.92
16 kg = 0.40	36 kg = 0.71	60-62 kg = 0.96
18 kg = 0.44	38 kg = 0.73	64-66 kg = 0.98
20 kg = 0.46	40 kg = 0.76	68 kg = 0.99

Nei bambini molto piccoli (di età inferiore ad 1 anno) una dose minima di 20MBq (visualizzazione del midollo osseo) è necessaria per ottenere immagini di qualità sufficiente.

Nei bambini è possibile diluire il prodotto a 1:50 con soluzione fisiologica sterile (soluzione di sodio cloruro 0,9 %).

Metodo di somministrazione:

Questo prodotto medicinale deve essere marcato prima della somministrazione al paziente.

Per le istruzioni per la marcatura del prodotto medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

Questo medicinale non è destinato alla somministrazione regolare o continuata.

Acquisizione dei dati:

Somministrazione endovenosa:

- Visualizzazione del midollo osseo:

Le immagini possono essere acquisite 45 - 60 minuti dopo la somministrazione.

- Visualizzazione di processi infiammatori:

Le immagini dinamiche possono essere acquisite subito dopo la somministrazione. Le immagini statiche prevedono una fase precoce di 15 minuti dopo l'iniezione e una fase "washout" 30-60 minuti dopo l'iniezione.

Somministrazione sottocutanea:

- Linfoscintigrafia convenzionale

L'iniezione è per via sottocutanea dopo aver verificato tramite aspirazione che un vaso sanguigno non sia stato inavvertitamente perforato.

In caso di visualizzazione degli arti inferiori, immagini dinamiche possono essere acquisite subito dopo l'iniezione e una visualizzazione statica 30-60 minuti dopo l'iniezione.

Nelle visualizzazioni linfoparasternali possono essere richieste somministrazioni ripetute e successive acquisizioni di immagini.

Scintigrafia e rilevazione intraoperatoria del linfonodo sentinella (SLNS)

Melanoma:

Le immagini linfoscintigrafiche vengono acquisite a partire da dopo l'iniezione e successivamente in modo regolare fino alla visualizzazione del linfonodo sentinella.

Carcinoma mammario:

Le immagini della mammella e della regione ascellare possono essere acquisite con rilevazioni precoci (15-30 minuti) e tardive (3-18 ore) dopo l'iniezione.

Carcinoma squamocellulare del cavo orale: l'acquisizione dinamica per 20-30 minuti (20 secondi/frame, con matrice 128 x 128 o 256 x 256), iniziando immediatamente dopo l'iniezione del radiotracciante, mostrerà il modello di drenaggio.

Sono raccomandate due (o tre, se si utilizza una fotocamera a tripla testa) immagini simultanee nelle proiezioni anteriori e laterali. Sono acquisite (300 secondi, con matrice 256 x 256) immagini statiche nelle proiezioni anteriori e laterali da uno o da entrambi i lati (e oblique, se necessarie) per localizzare i nodi nelle tre dimensioni. Se i nodi caldi non sono chiaramente raffigurati, le immagini statiche possono essere ripetute, per esempio, 2 ore, 4-6 ore, o anche solo prima di un intervento chirurgico.

L'immagine SPECT può migliorare l'identificazione dei linfonodi sentinella, specialmente in prossimità del sito di iniezione. I parametri di acquisizione SPECT possono essere: matrice 128 x 128, 180° in rotazione anteriore L-mode, con passo angolare di 3° per 20-25 secondi per proiezione o in step di 60 per testa, 30 secondi ciascuno, e spessore della sezione di 4.42 mm.

I linfonodi sentinella sono solitamente rilevati 15-60 minuti dopo l'iniezione del radiotracciante. Il mancato rilevamento dei linfonodi sentinella può essere correlato a una tecnica di iniezione errata o alla stretta vicinanza dei linfonodi sentinella al sito di iniezione (ad esempio nei tumori del pavimento orale). Inoltre, accumuli metastatici possono bloccare il drenaggio linfatico impedendo la visualizzazione dei linfonodi sentinella. In tale caso andrebbe

valutata una nuova iniezione e visualizzazione dell'immagine; tuttavia è preferibile procedere alla dissezione del collo, al fine di evitare un falso negativo sul linfonodo sentinella.

Carcinoma del pene: immagini dinamiche possono essere eseguite immediatamente dopo l'iniezione di Nanocoll e seguite da immagini statiche a 30 minuti, 90 minuti e 2 ore dopo l'iniezione, utilizzando una gamma camera a doppia testa.

Carcinoma della vulva: l'acquisizione delle immagini può essere ottenuta a 30 e 60-120 minuti dall'iniezione. L'iniezione e le immagini possono essere eseguite il giorno prima dell'intervento o il giorno dell'intervento. Immagini tardive sono utili per individuare il drenaggio a più bacini nodali. Acquisizione di immagini planari per 3 - 5 minuti in visione anteriore e laterale. Sebbene ogni struttura possa utilizzare un proprio protocollo, le opzioni più comunemente impiegate sono una matrice 256 × 256 o 128 × 128 con zoom 1.

La SPECT/CT è di solito eseguita immediatamente dopo l'imaging planare tardivo. In generale i parametri accettati sono 120 proiezioni (60 ogni rivelatore), a 3° e a 15 - 25 secondi per proiezione, matrice 128 × 128 e zoom 1. I parametri CT dipendono dal dispositivo CT utilizzato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 o ad uno qualsiasi dei componenti del prodotto marcato. In particolare, l'uso di particelle colloidali di albumina umana marcate con ^{99m}Tc è controindicato nelle persone con una storia di ipersensibilità a prodotti contenenti albumina umana.

Durante la gravidanza, la linfoscintigrafia, che coinvolge la pelvi è strettamente controindicata a causa dell'accumulo nei linfonodi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Possibilità di reazioni di ipersensibilità o anafilattiche.

Deve essere sempre considerata la possibilità che si verifichino reazioni di ipersensibilità gravi, comprese quelle di tipo anafilattico/anafilattoide che possono mettere in pericolo la vita o essere fatali.

Se si verificano reazioni di ipersensibilità o anafilattiche la somministrazione del medicinale deve essere interrotta immediatamente ed iniziato il trattamento per via endovenosa, se necessario. Per consentire l'intervento immediato in caso di emergenza, i medicinali e le attrezzature necessari, come il tubo endotracheale ed il ventilatore, devono essere immediatamente disponibili.

Giustificazione del rapporto beneficio/rischio individuale

Per ciascun paziente, l'esposizione a radiazioni deve essere valutata in base al possibile beneficio. La dose somministrata deve essere in ogni caso la più bassa utile per ottenere le informazioni diagnostiche richieste.

Il prodotto non può essere somministrato a donne in stato di gravidanza ed in allattamento o a pazienti sotto i 18 anni di età tranne nei casi in cui l'informazione clinica desiderata supera il rischio derivante dall'esposizione alle radiazioni (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Compromissione renale e compromissione epatica

In questi pazienti è necessario valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio, dato che è possibile un'aumentata esposizione alle radiazioni.

Popolazione pediatrica

Popolazione pediatrica, vedere paragrafo 4.2

Nella popolazione pediatrica è richiesta una attenta considerazione dell'indicazione poiché la dose effettiva per MBq è maggiore che negli adulti (vedere paragrafo 11).

Preparazione del paziente

Il paziente deve essere ben idratato prima dell'inizio dell'esame ed invitato a vuotare la vescica il più spesso possibile durante le prime ore dopo l'esame, al fine di ridurre la dose di radiazioni assorbita.

Dopo la procedura

Evitare il contatto ravvicinato con lattanti e donne in stato di gravidanza nelle 12 ore successive all'iniezione.

Avvertenze specifiche

E' fortemente raccomandato che il nome del prodotto e il numero di lotto vengano dichiarati ogni volta che Nanocoll viene somministrato ad un paziente allo scopo di mantenere una connessione tra il paziente il numero di lotto del prodotto utilizzato. Opportune misure standard sono adottate per prevenire la trasmissione di infezioni da prodotti farmaceutici contenenti preparati del sangue o del plasma umano, incluso la selezione dei donatori, il test dei singoli donatori e del 'plasma pool' per la ricerca di specifici agenti infettivi, ed anche le opportune fasi produttive per inattivazione/eliminazione dei virus come parte integrante del processo produttivo stesso. Nonostante ciò, il rischio di trasmissione di agenti infettivi non può essere completamente

eliminato, quando vengono usati prodotti farmaceutici preparati da sangue umano o plasma. Ciò si applica anche a nuovi virus di natura sconosciuta e altri agenti patogeni.

Non vi sono segnalazioni di trasmissione di virus collegate all'albumina, preparata secondo le specifiche della Farmacopea Europea e secondo i processi di routine.

La linfoscintigrafia non è consigliabile in pazienti con ostruzione linfatica totale a causa del potenziale rischio di radiazione nel sito di iniezione.

Prima della marcatura questo medicinale contiene 0.24 mg di sodio per flaconcino (0,011 mmol), da tenere in considerazione nei pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Precauzioni relative al rischio ambientale sono nel paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

I mezzi di contrasto iodati usati in linfoangiografia possono interferire con la visualizzazione linfatica realizzata con ^{99m}Tc albumina nanocolloidale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Quando è necessario somministrare medicinali radioattivi a donne potenzialmente fertili, si devono assumere sempre 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.

Gravidanza

Durante la gravidanza la somministrazione sottocutanea di albumina nanocolloidale marcata con tecnezio-99m per la linfoscintigrafia è strettamente controindicata (vedere paragrafo 4.3), a causa del possibile accumulo nei linfonodi pelvici. Metodiche che utilizzano radionuclidi, impiegate in donne in gravidanza, comportano dosi di radiazioni anche al feto.

Le indagini con radionuclidi durante la gravidanza devono essere condotte solo in casi assolutamente necessari, e quando il beneficio atteso supera il rischio in cui possono incorrere la madre e il feto.

La dose all'utero a seguito di somministrazione endovenosa di 500 MBq di albumina nanocolloidale marcata con tecnezio-99m è di 0.9 mGy. Dosi all'utero superiori a 0.5 mGy sono considerate potenzialmente rischiose per il feto. Non sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva negli animali (vedi paragrafo 5.3)

Allattamento

Prima di somministrare un radiofarmaco ad una madre che allatta al seno si deve considerare la possibilità di ritardare l'esame diagnostico fino al termine dell'allattamento e valutare se è stata fatta la scelta del radiofarmaco più appropriata considerando la possibilità di escrezione di attività nel latte materno.

Se la somministrazione è ritenuta indispensabile, si deve interrompere l'allattamento al seno per 13 ore ed il latte prodotto deve essere eliminato.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedRA	Termine preferito
Disturbi del Sistema Immunitario Frequenza non nota Frequenza non nota	Reazione allergica (ipersensibilità) alle proteine Reazioni di ipersensibilità (incluso, molto raramente reazioni anafilattiche che mettono in pericolo la vita, dolore al petto, rigidità e collasso)

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è correlata all'induzione di cancro ed alla potenziale insorgenza di difetti ereditari.

Poiché la dose efficace, dovuta alla somministrazione dell'attività massima raccomandata di 500

MBq, è di 2,3 mSv ci si aspetta che le reazioni avverse si manifestino con bassa probabilità.

Quando un radiofarmaco contenente proteine, come Nanocoll 0,5 mg marcato con tecnezio-99m, viene somministrato ai pazienti, si possono sviluppare reazioni di ipersensibilità. Devono essere disponibili durante l'indagine adeguati medicinali ed attrezzature necessarie per la rianimazione.

Per la sicurezza rispetto alla trasmissione di agenti infettivi vedere paragrafo 4.4.

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 all'indirizzo "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

4.9 Sovradosaggio

Il rischio di sovradosaggio è dovuto ad una elevata esposizione non intenzionale a radiazioni ionizzanti.

In caso di somministrazione di albumina nanocolloidale marcata con (^{99m}Tc) che comporti una sovraesposizione alle radiazioni, non esistono misure pratiche da raccomandare per diminuire in modo soddisfacente l'esposizione tissutale essendo il marcato scarsamente eliminato attraverso le urine e le feci.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Tecnezio (^{99m}Tc) particelle e colloidali

Codice ATC: V09DB01

Alla concentrazione chimica e attività usate per indagini diagnostiche, l'albumina nanocolloidale

marcata con (^{99m}Tc) sembra non esercitare alcun effetto farmacodinamico.

5.2 Proprietà Farmacocinetiche

Distribuzione

Le cellule reticoloendoteliali nel fegato, nella milza e nel midollo osseo sono responsabili della clearance ematica dopo iniezione endovenosa. Una piccola frazione di radioattività del tecnezio-

99m passa attraverso i reni e viene eliminata attraverso le urine.

La massima concentrazione nel fegato e nella milza viene raggiunta dopo circa 30 minuti, mentre nel midollo osseo solo dopo 6 minuti.

La rottura proteolitica del colloide inizia immediatamente dopo la sua captazione da parte Sistema Reticoloendoteliale (SRE), con l'escrezione dei prodotti di degradazione nella vescica, attraverso i reni.

Captazione d'organo

Dopo la somministrazione sottocutanea nel tessuto connettivale, 30-40% delle particelle colloidali di albumina marcata con tecnezio-99m (nel 95% di dimensioni inferiori a 80 nm) vengono filtrate nei capillari linfatici la cui funzione principale è il drenaggio delle proteine dal fluido interstiziale al sangue.

Le particelle colloidali di albumina marcata con tecnezio-99m sono poi trasportate lungo i vasi linfatici nei linfonodi locali e nei vasi linfatici principali, e sono definitivamente intrappolati nelle cellule reticolari dei linfonodi principali.

Eliminazione

Una frazione della dose iniettata è fagocitata dagli istiociti nel sito di iniezione. Un'altra frazione compare nel sangue e si accumula principalmente nel Sistema Reticolo Endoteliale del fegato, milza e midollo osseo; minime tracce sono eliminate attraverso i reni.

5.3 Dati Preclinici di sicurezza

Nessun caso di morte nell'animale e nessun evidente alterazione patologica è stata notata dopo l'analisi necroscopica in seguito alla somministrazione endovenosa di 800 e 950 mg rispettivamente nel topo e nel ratto.

Nessuna reazione locale è stata osservata in seguito a somministrazione sottocutanea di 1g/kg sia nel topo che nel ratto. Queste dosi corrispondono al contenuto di diverse decine di flaconcini per kg di peso corporeo, rispetto alla dose di albumina umana colloidale di 7 µg/kg generalmente usata in medicina nucleare a scopo diagnostico.

Non sono stati condotti studi di mutagenesi e carcinogenesi a lungo termine.

Non sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva negli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli Eccipienti

Cloruro Stannoso diidrato

Glucosio anidro

Poloxamer 238

Sodio fosfato bibasico, anidro

Sodio fitato anidro

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

Azoto

6.2 Incomptabilità

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

6.3 Periodo di validità

Kit a confezionamento integro: 24 mesi dalla data di produzione.
Prodotto marcato: deve essere usato entro 6 ore dalla marcatura. Da conservare a temperatura non superiore a 25 °C. Non refrigerare e non congelare.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Non congelare.
I radiofarmaci devono essere conservati in conformità con le normative nazionali relative ai prodotti radioattivi.
Per le condizioni di conservazione del prodotto marcato, si veda il paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro (tipo I) da 10 mL con tappo in gomma bromobutilica e sigillato con capsula con apertura a strappo.
La confezione contiene 5 flaconcini multidose posti in un vassoio di polistirene, inserito in un astuccio di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni generali

I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e manipolati solo da personale autorizzato in strutture sanitarie opportunamente progettate. Il loro ricevimento, conservazione, utilizzo, trasferimento ed eliminazione è soggetto alle specifiche normative previste dalle autorità competenti locali. I radiofarmaci devono essere preparati in maniera da soddisfare sia la sicurezza radiologica che i parametri di qualità farmaceutica. Devono essere adottate appropriate precauzioni di asepsi.

Il contenuto del flaconcino è destinato esclusivamente per l'uso nella preparazione di ^{99m}Tc-albumina umana nanocolloidale e non deve essere somministrato direttamente al paziente senza prima essere sottoposto alla procedura di preparazione.

Per le istruzioni sulla marcatura del prodotto prima della somministrazione vedere paragrafo 12.

Il contenuto del kit prima della ricostituzione non è radioattivo. Dopo marcatura con soluzione iniettabile di Sodio Pertecnetato (^{99m}Tc) Ph.Eur si deve assicurare una adeguata schermatura della preparazione finale.

Se in qualsiasi momento della preparazione di questo prodotto viene compromessa l'integrità del flaconcino, quest'ultimo non deve essere utilizzato.

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per altre persone, per irradiazione esterna o

contaminazione proveniente dalla fuoriuscita di prodotto, urina, vomito, ecc.

Devono pertanto essere prese le dovute precauzioni conformemente alla normativa locale vigente.

Devono essere osservate le normali precauzioni per la manipolazione dei materiali radioattivi. Dopo l'uso, tutti i materiali associati alla preparazione ed alla somministrazione di radiofarmaci,

compreso il prodotto inutilizzato ed il suo contenitore, devono essere decontaminati o trattati come rifiuti radioattivi e smaltiti in accordo con le specifiche normative previste dalle autorità competenti locali.

Qualsiasi prodotto residuo inutilizzato, i materiali di scarto e qualsiasi materiale contaminato devono essere smaltiti in conformità con la normativa locale vigente per i materiali radioattivi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GE Healthcare S.r.l.

Via Galeno, 36

20126 - Milano - Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE DELL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 038981015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22 Maggio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

Il tecnezio-99m viene prodotto mediante un generatore di radionuclidi ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$) e decade con emissione di radiazioni gamma con un'energia di 140 keV e un'emivita di 6.02 ore a tecnezio-99 che può essere considerato quasi stabile, grazie al suo tempo di dimezzamento pari a $2,13 \times 10^5$ anni.

I dati riportati di seguito sono in accordo con l'ICRP 53 e forniscono la dose assorbita in seguito alla somministrazione endovenosa con la dose efficace, calcolata in accordo con il metodo dell'ICRP 60, assumendo che, a causa della breve tempo di dimezzamento radioattivo del $^{99\text{m}}\text{Tc}$, non si verifica alcuna escrezione o redistribuzione.

	Dose assorbita per unità di attività
--	---

Organo	somministrata (mGy/MBq)				
	Adulto	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Ghiandole surrenali	0.01	0.015	0.021	0.027	0.041
Vescica	0.00091	0.0014	0.0025	0.0052	0.0085
Superfici osee	0.0079	0.011	0.017	0.029	0.06
Mammella	0.0025	0.0025	0.0044	0.0069	0.012
Tratto gastro-intestinale					
Stomaco	0.006	0.0081	0.013	0.021	0.034
Intestino tenue	0.0043	0.0051	0.0089	0.014	0.024
Intestino crasso superiore	0.0055	0.0068	0.012	0.02	0.033
Intestino crasso inferiore	0.0018	0.0022	0.0038	0.0058	0.01
Reni	0.0097	0.0011	0.017	0.024	0.035
Fegato	0.074	0.092	0.14	0.19	0.34
Polmoni	0.0054	0.0074	0.01	0.014	0.024
Ovaie	0.0023	0.003	0.0049	0.0077	0.013
Pancreas	0.012	0.017	0.025	0.037	0.058
Midollo osseo (rosso)	0.015	0.02	0.03	0.051	0.1
Milza	0.077	0.11	0.16	0.25	0.45
Testicoli	0.00048	0.00057	0.00097	0.0018	0.0036
Tiroide	0.00069	0.0011	0.0017	0.0029	0.0054
Utero	0.0018	0.0024	0.0042	0.007	0.013
Altri tessuti	0.0027	0.0033	0.0047	0.007	0.012
Dose efficace (mSv/MBq)	0.0099	0.013	0.02	0.03	0.053

La dose efficace risultante da un'attività somministrata di 500 MBq per un adulto di 70 Kg è di circa 4.95 mSv. Per un'attività somministrata di 500 MBq, la tipica dose di radiazione sull'organo bersaglio (midollo osseo rosso) è di 7.5 mGy e la tipica dose di radiazione sull'organo critico (fegato) è di 37 mGy.

In caso di somministrazione sottocutanea per la linfoscintigrafia del linfonodo sentinella in generale si può assumere che circa il 20% della dose iniettata è assorbita a livello sistemico e i dati di dosimetria riportati sopra possono essere conseguentemente ridotti.

Si assume che la dose al sito di iniezione, che varia in base alla posizione, al volume iniettato, al numero di iniezioni e alla ritenzione, possa essere ignorata, a causa della relativamente bassa radiosensibilità della pelle e del piccolo contributo che tale dose fornisce alla dose efficace complessiva. In

tali condizioni la dose efficace risultante dalla attività somministrata di 110 MBq per un adulto di 70 kg è di circa 0,22 mSv.

In caso di linfoscintigrafia del linfonodo sentinella della mammella, i cui dati sono elencati di seguito (ICRP 106) si assume che non si verifica alcuna perdita e che la dose assorbita dalla rimanente mammella è uguale alla dose assorbita nei polmoni.

Organo	Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)			
	6 ore alla rimozione		18 ore alla rimozione	
	Adulto	15 anni	Adulto	15 anni
Ghiandole surrenali	0.00079	0.00093	0.0014	0.0016
Vescica	0.000021	0.000039	0.000036	0.000068
Superfici ossee	0.0012	0.0015	0.0021	0.0026
Mammella	0.000049	0.000058	0.000087	0.0001
Mammella (rimanente)	0.0036	0.0039	0.0064	0.0069
Cistifellea	0.00053	0.00072	0.00093	0.0013
Tratto gastro-intestinale				
Stomaco	0.0013	0.00092	0.0023	0.0016
Intestino tenue	0.00015	0.00011	0.00027	0.0002
Colon	0.00019	0.000083	0.00033	0.00014
(Intestino crasso superiore)	0.00028	0.00012	0.00049	0.0002
(Intestino crasso inferiore)	0.00007	0.000038	0.00012	0.000066
Cuore	0.0041	0.0052	0.0071	0.0091
Reni	0.00031	0.00042	0.00054	0.00073
Fegato	0.0011	0.0014	0.0019	0.0024
Polmoni	0.0036	0.0039	0.0064	0.0069
Muscoli	0.00066	0.00083	0.0012	0.0015
Esofago	0.0036	0.005	0.0062	0.0087
Ovaie	0.000041	0.000048	0.000071	0.000083
Pancreas	0.00097	0.0011	0.0017	0.002
Midollo osseo (rosso)	0.0086	0.00092	0.0015	0.0016
Pelle	0.0012	0.0014	0.0021	0.0024
Milza	0.00068	0.00083	0.0012	0.0015
Timo	0.0036	0.005	0.0062	0.0087
Tiroide	0.00047	0.00062	0.00082	0.0011
Utero	0.000041	0.000064	0.000071	0.00011
Altri tessuti	0.00066	0.00083	0.0012	0.0015

Dose efficace (mSv/MBq)	0.0012	0.0014	0.002	0.0024
--------------------------------	---------------	---------------	--------------	---------------

La dose efficace risultante dalla somministrazione sottocutanea di un'attività (massima raccomandata) di 110 MBq, con rimozione del sito di iniezione 18 ore dopo l'iniezione, per un adulto di 70 kg è di circa 0.22 mSv.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Il prodotto marcato si presenta come una sospensione colloidale trasparente. Se in qualsiasi momento della preparazione di questo prodotto viene compromessa l'integrità del flaconcino, quest'ultimo non deve essere utilizzato.

Nei bambini, è possibile diluire il prodotto a 1:50 con soluzione fisiologica sterile (soluzione di sodio cloruro 0,9 %).

Metodo di preparazione

- Mettere un flaconcino contenente particelle colloidali di albumina in un idoneo contenitore schermato
- Mediante l'adozione di adeguate condizioni di asepsi, introdurre nel flaconcino schermato 1-5 ml di soluzione iniettabile di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) con una radioattività compresa tra 185 e 5550 MBq.
- Non usare un ago di sfiato
- Normalizzare la pressione interna nel flaconcino aspirando un volume equivalente di gas nella siringa.
- Capovolgere delicatamente il flaconcino più volte per dissolvere il contenuto.
- Misurare l'attività totale
- Lasciare incubare almeno 30 minuti a temperatura non superiore a 25 °C
- Agitare prima di prelevare una dose.
- Evitare nel modo più assoluto che la preparazione venga a contatto con l'aria.

I rifiuti devono essere smaltiti in conformità alle linee guida nazionali ed internazionali.

Controllo di qualità

Il controllo della purezza radiochimica può essere effettuato mediante uno dei due metodi di seguito riportati.

Controllo di qualità

A - Purezza radiochimica tramite cromatografia su carta ascendente:

Supporto	carta Whatman No. 1
eluente	metanolo : acqua 85 : 15 v/v
tempo	1 ora

^{99m}Tc (nanocolloide)	$\geq 95 \%$
Rf	0,0 %
Rf $^{99m}\text{TcO}_4$ libero:	$0,7 \pm 10\%$

B - Purezza radiochimica tramite cromatografia ascendente su strato sottile con lastre ricoperte da acido silicico (TLC-SA):

supporto	TLC-SA (strisce 2 x 12 cm, depositare una piccola goccia di preparazione a 2,5 cm dal fondo)
eluente	metanolo : acqua 85 : 15 v/v
tempo	25-30 minuti (approssimativamente a 7 cm dall'origine, rimuovere la striscia dalla vaschetta e lasciarla asciugare)
^{99m}Tc (nanocolloide)	$\geq 95 \%$
Rf	0,0 - 0,1
Rf $^{99m}\text{TcO}_4$ libero:	0,8 - 1,0

Non usare il medicinale se la purezza radiochimica è inferiore a 95%.

Modalità di esecuzione del controllo di qualità

Applicare un campione di 5-10 μl di prodotto marcato all'origine della striscia. Introdurre la striscia nella vaschetta per cromatografia e coprire. Assicurarsi che il campione depositato non sia immerso nella fase eluente e che la striscia non aderisca alle pareti della vaschetta. Dopo lo sviluppo della striscia, estrarre dalla vaschetta, lasciare asciugare e determinare la distribuzione della radioattività.