

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DaTSCAN 74 MBq/ml soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene ioflupane (^{123}I) 74 MBq alla data e ora di riferimento (da 0,07 a 0,13 $\mu\text{g/ml}$ di ioflupane).

Ogni flaconcino monodose da 2,5 ml contiene 185 MBq di ioflupane (^{123}I) (intervallo di attività specifica da 2,5 a 4,5 $\times 10^{14}$ Bq/mmol) alla data e ora di riferimento.

Ogni flaconcino monodose da 5 ml contiene 370 MBq di ioflupane (^{123}I) (intervallo di attività specifica da 2,5 a 4,5 $\times 10^{14}$ Bq/mmol) alla data e ora di riferimento.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 39,5 g/l di etanolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

DaTSCAN è indicato per rilevare la perdita di terminazioni neuronali dopaminergiche funzionali nel corpo striato:

- Di pazienti adulti affetti da Sindromi Parkinsoniane clinicamente incerte, ad esempio quelle con sintomi precoci, al fine di agevolare la differenziazione del Tremore Essenziale dalle Sindromi Parkinsoniane correlabili al Morbo di Parkinson idiopatico, Atrofia Plurisistemica e Paralisi Sopranucleare Progressiva.
DaTSCAN non consente di discriminare tra Morbo di Parkinson, Atrofia Plurisistemica e Paralisi Sopranucleare Progressiva.
- In pazienti adulti, per agevolare la differenziazione della probabile demenza a corpi di Lewy dal Morbo di Alzheimer.
DaTSCAN non consente di discriminare tra demenza a corpi di Lewy e demenza da Morbo di Parkinson.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Prima della somministrazione, accertarsi che siano disponibili adeguati presidi per la rianimazione.

DaTSCAN deve essere utilizzato solamente in pazienti adulti seguiti da medici esperti nel trattamento dei disturbi del movimento e/o della demenza. DaTSCAN deve essere usato esclusivamente da personale qualificato ed in possesso delle opportune autorizzazioni per l'uso e la manipolazione di radionuclidi all'interno di apposite strutture cliniche.

Posologia

L'efficacia clinica è stata dimostrata lungo l'intervallo tra 111 e 185 MBq. Non superare i 185 MBq e non utilizzare quando l'attività è inferiore a 110 MBq.

I pazienti devono essere sottoposti ad opportuno trattamento di blocco funzionale tiroideo prima dell'iniezione, al fine di ridurre al minimo l'assorbimento di iodio radioattivo da parte della tiroide, per esempio mediante somministrazione orale di circa 120 mg di ioduro di potassio 1-4 ore prima dell'iniezione di DaTSCAN.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale ed epatica

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con insufficienza renale o epatica significativa. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di DaTSCAN nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

DaTSCAN deve essere usato senza diluizione. Per ridurre al minimo il possibile dolore al sito di iniezione durante la somministrazione, si consiglia un'iniezione endovenosa lenta (non meno di 15 – 20 secondi) in una vena del braccio.

È necessario effettuare una SPECT tra le tre e le sei ore dopo l'iniezione. L'acquisizione delle immagini deve avvenire utilizzando una gamma camera dotata di un collimatore ad alta risoluzione e calibrata utilizzando il fotopicco a 159 keV ed una finestra energetica del $\pm 10\%$. Il campionamento angolare preferibilmente non deve essere meno di 120 immagini su 360 gradi. Per i collimatori ad alta risoluzione il raggio di rotazione deve essere costante e scelto il più piccolo possibile (tipicamente 11 – 15 cm). Studi sperimentali con un fantoccio striatale, suggeriscono che per ottenere immagini ottimali la dimensione della matrice e i fattori di zoom devono essere selezionati per dare una dimensione di pixel di 3,5 – 4,5 mm per i sistemi attualmente in uso. Si devono raccogliere un minimo di 500.000 conteggi per immagini ottimali. Le immagini normali sono caratterizzate da due aree simmetriche a captazione crescente di uguale intensità. Le immagini anormali o sono asimmetriche o simmetriche con differente intensità e/o perdita di intensità di captazione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati alla sezione 6.1.
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Se si verificano reazioni di ipersensibilità, la somministrazione del medicinale deve essere sospesa immediatamente e, se necessario, deve essere istituito un trattamento endovenoso. Devono essere prontamente disponibili medicinali e presidi per la rianimazione (ad es. tubo endotracheale e respiratore).

Questo radiofarmaco deve essere ricevuto, usato e somministrato solo da personale autorizzato in apposite strutture cliniche. Il ricevimento, la conservazione, l'uso, il trasferimento e lo smaltimento devono sottostare alle normative ed alle adeguate autorizzazioni di competenti organi locali.

Per ogni paziente l'esposizione a radiazioni ionizzanti deve essere giustificata sulla base dei possibili benefici. L'attività somministrata deve essere tale che la dose di radiazione risultante sia la più bassa possibile in relazione al risultato diagnostico che si intende ottenere.

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con insufficienza renale o epatica significativa. In assenza di dati, DaTSCAN non è raccomandato nei casi con insufficienza renale o epatica da moderata a grave.

Questo medicinale contiene 39,5 g/l di etanolo (alcol) al 5%, fino a 197 mg per dose, equivalenti a 5 ml di birra o 2 ml di vino. Dannoso per chi soffre di alcolismo. Occorre tenerne conto in caso di gruppi ad alto rischio, quali pazienti con malattia epatica o epilessia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nell'uomo non sono stati effettuati studi di interazione farmacologica.

Ioflupane si lega al vettore della dopamina. I medicinali che formano un legame ad elevata affinità con il vettore della dopamina possono dunque interferire con la diagnosi effettuata tramite DaTSCAN. Questi comprendono anfetamina, benztropina, bupropione, cocaina, mazindolo, metilfenidato, fentermina e sertralina.

Durante studi clinici è stato dimostrato che i medicinali che non interferiscono con le immagini SPECT ottenute mediante DaTSCAN comprendono amantadina, triisifenidile, budipina, levodopa, metoprololo, primidone, propranololo e selegilina. Non ci si attende un'interferenza con le immagini SPECT ottenute mediante DaTSCAN da parte degli agonisti ed antagonisti della dopamina che agiscono sui recettori post-sinaptici della dopamina quindi la loro somministrazione può continuare, se desiderato. In studi condotti sugli animali è stato dimostrato che i medicinali che non interferiscono con le immagini SPECT ottenute mediante DaTSCAN comprendono pergolide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Quando è necessario somministrare un medicinale radioattivo a donne potenzialmente fertili, bisogna ottenere sempre informazioni circa la possibile gravidanza. Ogni donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata come gravida finché si dimostri il contrario. Quando esiste una situazione incerta la radiazione a cui viene esposta deve essere la minima accettabile per ottenere immagini SPECT soddisfacenti. Si deve sempre considerare l'opportunità di utilizzo di tecniche alternative che non impiegano radiazioni ionizzanti.

Gravidanza

Non sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva dell'animale. Le metodiche che utilizzano radionuclidi impiegate su donne in stato di gravidanza generano radiazioni che coinvolgono il feto. La somministrazione di 185 MBq di ioflupane (^{123}I) implica un assorbimento da parte dell'utero di una dose di 3,0 mGy. DaTSCAN è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se lo ioflupane (^{123}I) sia escreto nel latte umano. Prima della somministrazione di un prodotto radioattivo ad una donna che allatta, si dovrebbe valutare la possibilità di ritardare l'indagine a quando la donna abbia finito di allattare e considerare attentamente se sia stato scelto il radiofarmaco più appropriato, tenendo presente la secrezione di radioattività nel latte materno. Se la somministrazione è ritenuta necessaria, l'allattamento materno deve essere interrotto per 3 giorni e sostituito con l'allattamento artificiale. Durante questo periodo, il latte materno deve essere prelevato a intervalli regolari e il latte prelevato deve essere scartato.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità. Non ci sono dati disponibili.

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

DaTSCAN non ha alcuna influenza accertata sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Non sono state riportate gravi reazioni avverse legate alla somministrazione di DaTSCAN.

Riassunto tabulato delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse è definita nel modo seguente:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Disturbi del sistema immunitario

Non conosciuti: ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e dell'alimentazione

Non comuni: aumento dell'appetito

Disturbi del sistema nervoso

Comuni: cefalea

Non comuni: capogiro, parestesia, disgeusia

Disturbi dell'orecchio e del labirinto

Non comuni: vertigini

Disturbi gastrointestinali

Non comuni: nausea, secchezza delle fauci

Disturbi generici e condizioni del sito di somministrazione

Non comuni: dolore nel sito di iniezione (intenso successivamente a somministrazione in piccole vene)

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti è collegata all'induzione di tumori e al potenziale sviluppo di difetti ereditari. Dal momento che la dose effettiva è di 4,35 mSv quando viene somministrata l'attività massima raccomandata di 185 MBq, si prevede che questi eventi avversi si verifichino con bassa probabilità.

Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione di reazioni avverse sospette dopo l'autorizzazione del medicinale è importante.

Consente il monitoraggio continuo del rapporto rischi / benefici del medicinale.

I professionisti dell'assistenza sanitaria sono invitati a segnalare eventuali reazioni avverse sospette attraverso il sistema di reporting nazionale indicato nell'appendice V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio di radioattività si consiglia di indurre un aumento della diuresi e defecazione in modo da minimizzare la dose di radiazioni assorbita dal paziente. Si devono prendere precauzioni atte ad evitare contaminazione con la radioattività eliminata dal paziente utilizzando tali metodi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: radiofarmaceutici diagnostici sistema nervoso centrale
Codice ATC: V09AB03.

Poiché le quantità iniettate di ioflupane sono basse, non sono attesi effetti farmacologici a seguito della somministrazione endovenosa di DaTSCAN alla dose raccomandata.

Meccanismo d'azione

Ioflupane è un analogo della cocaina. Studi condotti su animali hanno dimostrato che lo ioflupane forma un legame ad elevata affinità con il vettore pre-sinaptico della dopamina e così ioflupane (¹²³I) radiomarcato può essere utilizzato come marcatore sostitutivo per esaminare l'integrità dei neuroni dopaminergici nigrostriatali. Ioflupane forma un legame anche con il vettore della serotonina sui neuroni 5-HT ma con una affinità di legame inferiore (circa 10 volte più bassa).

Non esiste esperienza clinica rispetto a tipi di tremore diversi dal tremore essenziale.

Efficacia clinica

Studi clinici condotti in pazienti con demenza a corpi di Lewy

In uno studio clinico randomizzato, che comprendeva la valutazione di 288 soggetti affetti da demenza a corpi di Lewy (DLB) (144 soggetti), morbo di Alzheimer (124 soggetti), demenza vascolare (9 soggetti) o altro (11 soggetti), i risultati di una valutazione visiva indipendente, condotta in cieco, delle immagini ottenute con DaTSCAN sono stati confrontati con la diagnosi clinica stabilita da medici esperti nel trattamento e nella diagnosi delle demenze. La classificazione clinica nel rispettivo gruppo di demenza si è basata su una valutazione clinica e neuropsichiatrica standardizzata e completa. I valori relativi alla sensibilità di DaTSCAN nel determinare la probabile DLB rispetto alla non-DLB variavano dal 75,0% all'80,2% e la specificità dal 88,6% al 91,4%. Il valore predittivo positivo variava dall'78,9% all'84,4%, mentre il valore predittivo negativo era compreso tra l'86,1% e l'88,7%. Le analisi in cui sia i pazienti con possibile DLB che quelli con probabile DLB sono stati confrontati con pazienti affetti da demenza non-DLB hanno dimostrato valori relativi alla sensibilità di DaTSCAN compresi tra il 75,0% e l'80,2% e specificità compresa tra l'81,3% e l'83,9%, quando i pazienti con possibile DLB sono stati inseriti come pazienti non-DLB. La sensibilità variava dal 60,6% al 63,4% e la specificità dall'88,6% al 91,4% quando i pazienti con possibile DLB sono stati inseriti come pazienti DLB.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Lo ioflupane (¹²³I) scompare dal sangue subito dopo l'iniezione endovenosa; solo il 5% dell'attività somministrata resta nel sangue fino a 5 minuti dopo l'iniezione.

Captazione dell'organo

La captazione da parte del cervello è molto rapida, raggiungendo il 7% della attività iniettata dopo 10 minuti dall'iniezione per calare al 3% dopo 5 ore. Circa il 30% della radioattività totale presente nel cervello è attribuita alla captazione dello striato.

Eliminazione

A 48 ore dall'iniezione, circa il 60% della radioattività iniettata è escreta nelle urine, e circa il 14% escreta con le feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici per lo ioflupano non evidenziano alcun rischio specifico per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità in dose singola e ripetuta e genotossicità.

Non sono stati effettuati studi sulla tossicità riproduttiva o per la valutazione del potenziale cancerogeno dello ioflupano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico
Sodio acetato
Etanolo
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino da 2,5 ml: 7 ore dalla data e ora di riferimento dichiarate sull'etichetta.

Flaconcino da 5 ml: 20 ore dalla data e ora di riferimento dichiarate sull'etichetta.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Soluzione da 2,5 o 5 ml in un singolo flaconcino di vetro da 10 ml incolore sigillato con una chiusura di gomma e cappuccio metallico.
Confezione da 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Avvertenza generale

Devono essere osservate le normali precauzioni per la manipolazione di materiali radioattivi.

Smaltimento

Dopo l'uso, tutti i materiali impiegati nella preparazione e somministrazione di radiofarmaci, incluso qualsiasi prodotto inutilizzato e il suo contenitore, devono essere decontaminati o trattati come rifiuti radioattivi ed eliminati secondo le norme specifiche stabilite dall'autorità locale competente. Il materiale contaminato deve essere eliminato come rifiuto radioattivo tramite via autorizzata.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GE Healthcare Limited
Little Chalfont
Bucks HP7 9NA
Regno Unito

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/135/001 (2,5 ml)
EU/1/00/135/002 (5 ml)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 luglio 2000
Data dell'ultimo rinnovo: 28 luglio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

Lo Iodio-123 ha un'emivita fisica di 13,2 ore. Decade emettendo radiazioni gamma con un'energia predominante di 159 keV e raggi-X a 27 keV.

Le dosi di radiazioni assorbite da un paziente adulto (70 kg) dopo iniezione endovenosa di ioflupane (¹²³I) sono elencate di seguito. I valori sono stati calcolati supponendo uno svuotamento della vescica ad intervalli di 4,8 ore ed un adeguato blocco della tiroide (è noto che lo Iodio -123 emette elettroni Auger). Deve essere stimolato un frequente svuotamento della vescica dopo la somministrazione per rendere minima l'esposizione alle radiazioni.

Organo Bersaglio	Dose di Radiazioni Assorbite μGy/MBq
Surreni	13,1
Cervello	18,1
Mammella	8,0
Parete della colecisti	25,7
Parete dell'intestino crasso inferiore	42,4
Intestino tenue	20,6
Stomaco	11,4
Parete dell'intestino crasso superiore	38,1
Parete del cuore	13,1
Reni	11,1
Fegato	28,3
Polmoni	42,5
Muscoli	9,6
Ovaie	17,0
Pancreas	13,2
Midollo osseo	9,8
Superfici ossee	17,4
Pelle	6,3
Milza	10,6
Testicoli	8,8
Timo	10,3
Tiroide	9,2
Parete della vescica	53,5
Utero	16,3
Totale corpo	11,5
Dose efficace	23,5 μSv/MBq

La dose efficace (E) risultante dalla somministrazione di 185 MBq di DaTSCAN per iniezione è 4,35 mSv (per un adulto di 70 kg). I dati sopra elencati sono validi in condizioni di comportamento farmacocinetico normale. Quando la funzionalità renale o epatica è alterata, la dose efficace e la dose di radiazione somministrata agli organi possono essere aumentate.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Vedere anche paragrafo 6.6.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE/I RESPONSABILE/I 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/I RESPONSABILE/I DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

GE Healthcare B.V.
De Rondon 8
5612 AP, Eindhoven
Paesi Bassi

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**

I requisiti per l'inoltro di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per il presente prodotto medicinale sono riportati nell'elenco delle date di riferimento dell'Unione (elenco EUDR) fornito ai sensi dell'articolo 107c (7) della Direttiva 2001/83/CE e successivi aggiornamenti pubblicati sul portale web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Non pertinente

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco