

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IASONfluoride 2,0 GBq/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 2,0 GBq di sodio fluoruro (^{18}F) alla data e all'ora della produzione.

L'attività totale per flaconcino, al momento della produzione, è compresa tra 0,37 GBq e 22,0 GBq.

Il fluoro-18 ha un'emivita di 109,8 minuti ed emette una radiazione positronica di energia massima di 0,633 MeV, seguita da radiazione derivante da annichilazione fotonica di 0,511 MeV.

1 ml contiene 3,57 mg di ioni sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

L'uso di sodio fluoruro (^{18}F) è indicato nella tomografia a emissione di positroni (PET).

IASONfluoride è indicato per l'*imaging* funzionale in malattie il cui target diagnostico è l'anormale alterazione dell'attività osteogenica.

Le seguenti indicazioni per la PET con il sodio fluoruro (^{18}F) sono state particolarmente documentate:

- Rilevazione e localizzazione di metastasi ossee in caso di tumore maligno accertato.
- Ausilio nella valutazione del dolore alla schiena di origine sconosciuta, quando le tecniche convenzionali di *imaging* non sono conclusive.
- Nei bambini: ausilio nella rilevazione della presenza di lesioni ossee correlate a sospetto di maltrattamenti su minori.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La radioattività raccomandata di solito per l'adulto è di 2-5 MBq/kg di massa corporea, a seconda della macchina PET/(CT) in uso e della modalità di acquisizione, somministrata mediante iniezione endovenosa diretta.

Popolazione pediatrica

Sono disponibili solo pochi dati clinici in merito alla sicurezza e all'efficacia diagnostica del prodotto nei pazienti con meno di 18 anni.

L'uso nei bambini e negli adolescenti deve essere attentamente valutato, sulla base delle necessità cliniche e valutando il rapporto rischio/beneficio in questo gruppo di pazienti. L'attività da somministrare a questi pazienti può essere calcolata secondo le raccomandazioni del *Pediatric Task Group* dell'EANM:

- Si raccomanda la modalità di acquisizione 3D
Attività somministrata [MBq] = 14 x coefficiente (nella tabella di seguito), attività minima = 14 MBq
- Se è disponibile solo la modalità di acquisizione 2D, la formula sarà:
Attività somministrata [MBq] = 25,9 x coefficiente (nella tabella di seguito), attività minima = 26 MBq

3kg=1	22kg=5.29	42kg=9.14
4kg=1.14	24kg=5.71	44kg=9.57
6kg=1.71	26kg=6.14	46kg=10.0
8kg=2.14	28kg=6.43	48kg=10.29
10kg=2.71	30kg=6.86	50kg=10.71
12kg=3.14	32kg=7.29	52-54kg=11.29
14kg=3.57	34kg=7.72	56-58kg=12.0
16kg=4.00	36kg=8.00	60-62kg=12.71
18kg=4.43	38kg=8.43	64-66kg=13.43
20kg=4.86	40kg=8.86	68kg=14.0

Pazienti con compromissione renale

Non sono stati condotti studi estensivi di *dose-range* e di aggiustamento della dose con questo prodotto nelle popolazioni normali e speciali. Non è stata caratterizzata la farmacocinetica del sodio fluoruro (¹⁸F) nei pazienti con compromissione renale.

Modo di somministrazione

Per la preparazione del paziente, vedere paragrafo 4.4.

L'attività del sodio fluoruro (¹⁸F) deve essere misurata con un calibratore subito prima dell'iniezione.

L'iniezione deve essere endovenosa, per evitare sia l'irradiazione dovuta ad uno stravasamento locale, sia immagini artefatte.

Acquisizione delle immagini

L'acquisizione delle immagini ha inizio di solito 60 minuti dopo l'iniezione del sodio fluoruro (¹⁸F). La PET con sodio fluoruro (¹⁸F) può essere effettuata fino a due o tre ore dopo la somministrazione, riducendo quindi l'attività di fondo, a condizione che rimanga una sufficiente attività per un'adeguata statistica dei conteggi. Si raccomanda lo svuotamento vescicale subito prima di effettuare l'*imaging*, allo scopo di ridurre l'attività nella pelvi. Se necessario, la PET con sodio fluoruro (¹⁸F) può essere ripetuta entro un breve periodo di tempo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad uno qualsiasi dei componenti del radiofarmaco marcato.
- Gravidanza

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gravidanza, vedere paragrafo 4.6

Giustificazione individuale del rapporto beneficio/rischio

Per ciascun paziente, l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata dal possibile beneficio. L'attività somministrata deve essere in ogni caso la più bassa ragionevolmente possibile in grado di ottenere le informazioni diagnostiche richieste.

Nei pazienti con ridotta funzione renale è richiesta un'attenta valutazione dell'indicazione, poiché in questi pazienti è possibile che l'esposizione alle radiazioni sia maggiore.

Popolazione pediatrica

Popolazione pediatrica, vedere paragrafo 4.2.

È richiesta un'attenta valutazione dell'indicazione, poiché la dose efficace per MBq è più alta nei bambini che negli adulti (vedere paragrafo 11 "Dosimetria")

Preparazione del paziente

Il paziente deve essere ben idratato prima di iniziare l'esame e deve essere invitato a vuotare la vescica il più frequentemente possibile nelle prime ore successive all'esame, al fine di ridurre le radiazioni.

Interpretazione delle immagini PET con sodio fluoruro (^{18}F)

Il sodio fluoruro (^{18}F) ha una sensibilità più elevata per la rivelazione delle lesioni ossee rispetto ad altri "traccianti ossei" (derivati dell'acido fosfonico e fosfati marcati con tecnezio-99m). Poiché il sodio fluoruro (^{18}F) non mostra direttamente processi cancerosi secondari, ma rivela gli effetti del tumore (attività osteogenica conseguente a lesioni ossee), il sodio fluoruro (^{18}F) è meno efficace nel riconoscimento dei primi stadi di metastasi ossee, quali metastasi del midollo osseo senza danno osseo sostanziale.

La fusione al computer di immagini PET funzionali ottenute mediante sodio fluoruro (^{18}F) con le immagini morfologiche, come ad esempio nel caso di PET-CT, può portare a un'aumentata sensibilità e specificità nella diagnostica ossea.

Poiché non ci sono differenze significative nella captazione tra lesioni maligne e benigne, per la differenziazione tra metastasi ossee e lesioni ossee non maligne è utile l'analisi delle immagini fuse PET e CT, meglio ottenute da *imaging* ibrido PET/CT, o se non disponibile, da procedure diagnostiche supplementari (RM, CT).

Avvertenze generali

Si raccomanda di evitare il contatto diretto tra il paziente e i bambini piccoli durante le 12 ore che seguono l'iniezione.

I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati solo da personale autorizzato in adeguate strutture cliniche. Il ricevimento, la conservazione, l'uso, il trasferimento e lo smaltimento devono essere eseguiti in conformità alle normative e/o alle previste autorizzazioni dell'Autorità competente.

I radiofarmaci devono essere preparati dal personale preposto in modo da soddisfare sia i requisiti radioprotezionistici, sia i requisiti di qualità farmaceutica. Devono essere adottate adeguate misure di asepsi. Il sodio fluoruro (^{18}F) deve essere conservato e manipolato utilizzando adeguata schermatura, in modo da proteggere il più possibile i pazienti e il personale ospedaliero. In particolare, si raccomanda di proteggersi dagli effetti della radiazione beta+ e dei fotoni di annichilazione, usando una schermatura appropriata quando si effettuano i prelievi dai flaconcini e le iniezioni.

Avvertenze specifiche

A seconda del momento in cui avviene la somministrazione, il contenuto di sodio può essere, in alcuni casi, maggiore di 1 mmol (23 mg). Si deve tenere conto di ciò nei pazienti che seguono una dieta povera di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Nei casi in cui sia necessario somministrare un radiofarmaco a una donna potenzialmente fertile, è importante determinare se la donna è o meno in stato di gravidanza. Tutte le donne che abbiano saltato un ciclo mestruale devono essere considerate in stato di gravidanza fino a prova contraria. In caso di dubbio sulla potenziale gravidanza (se la donna non ha avuto le mestruazioni, se il ciclo è molto irregolare ecc.), si devono prendere in considerazione tecniche alternative che non impieghino radiazioni ionizzanti (se disponibili).

Allattamento

Prima di somministrare radiofarmaci a donne che allattano al seno, occorre valutare la possibilità di posticipare la somministrazione di radionuclidi fino a quando la donna non abbia terminato l'allattamento, considerando la scelta del radiofarmaco migliore in base alla secrezione di attività nel latte materno. Se la somministrazione è considerata necessaria, l'allattamento deve essere sospeso per 12 ore e il latte prodotto durante questo periodo deve essere eliminato.

Durante questo periodo, si raccomanda di evitare ogni contatto diretto con i bambini.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Fino ad oggi non sono stati osservati effetti indesiderati gravi dopo somministrazione di sodio fluoruro (^{18}F).

Dal momento che la quantità di sostanza somministrata è molto bassa, il rischio principale è causato dall'esposizione alle radiazioni. L'esposizione alle radiazioni ionizzanti è correlata all'induzione di neoplasie maligne e al potenziale sviluppo di difetti ereditari. Poiché la dose efficace è di circa 8,9 mSv quando si somministra l'attività massima raccomandata di 370 MBq, si prevede una bassa probabilità di queste reazioni avverse.

4.9 Sovradosaggio

In caso di somministrazione di un sovradosaggio di radiazioni di sodio fluoruro (^{18}F), la dose assorbita dal paziente deve essere ridotta, se possibile, aumentando l'eliminazione del radionuclide dall'organismo, mediante diuresi forzata e frequente svuotamento della vescica. Può essere utile la stima della dose efficace applicata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri radiofarmaci diagnostici per la rilevazione di tumori, Codice ATC: V09IX06

Alle concentrazioni chimiche usate per gli esami diagnostici, il sodio fluoruro (^{18}F) non sembra avere alcuna attività farmacodinamica.

A causa della sua affinità per la matrice ossea, il sodio fluoruro (^{18}F) risulta essere incorporato 3 – 10 volte di più nelle regioni ossee affette da processi maligni con risultante attività osteoblastica o difetti osteolitici, rispetto all'osso adiacente non affetto. Anche le lesioni non cancerose traumatiche, erosive o infiammatorie della struttura ossea sono connesse con un'umentata osteogenesi. Il sodio fluoruro (^{18}F) è quindi un marcatore dei processi ossei reattivi di lesioni cancerose o traumatiche. Esso rileva anche le regioni non maligne a metabolismo osseo fisiologicamente o patologicamente aumentato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Dopo l'iniezione endovenosa, circa il 50% del sodio fluoruro (^{18}F) viene rapidamente captato dallo scheletro, dove rimane per il tempo del suo decadimento radioattivo. Il rimanente sodio fluoruro (^{18}F) si distribuisce nel liquido extracellulare e viene eliminato mediante escrezione renale in poche ore. L'entità del legame alle proteine plasmatiche del sodio fluoruro (^{18}F) non è nota.

Captazione da parte degli organi

Il sodio fluoruro (^{18}F) normalmente si accumula nello scheletro in modo simmetrico, con una maggiore deposizione nello scheletro assiale e nelle ossa attorno alle articolazioni, rispetto allo scheletro appendicolare e alle ossa lunghe. Un'umentata deposizione compare intorno alle fratture e nelle ossa affette da osteomielite, displasia fibrosa, spondilite tubercolare,

malattia di Paget, iperostosi frontale interna, miosite ossificante o tumori e nelle epifisi a rapido accrescimento.

Eliminazione

Circa il 20% del sodio fluoruro (^{18}F) iniettato è eliminato immutato nelle urine entro 2 ore dalla somministrazione. Il sodio fluoruro (^{18}F) è eliminato principalmente attraverso i reni (circa il 20% entro 2 ore dalla somministrazione). Occorre cautela per prevenire una eccessiva, inutile esposizione radioattiva di questo organo e dei tessuti adiacenti. Quando la pelvi viene sottoposta a *imaging*, può comparire un'interferenza di fondo dovuta all'accumulo di radiofarmaco nella vescica.

Popolazione pediatrica

Anche se il sodio fluoruro (^{18}F) è usato nei bambini, non sono stati condotti studi specifici per valutare la sicurezza e l'efficacia nei bambini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi tossicologici con ratti Sprague-Dawley hanno dimostrato che con una singola iniezione endovenosa di IASONfluoride e 5 ml/kg non si sono osservate morti. Questo prodotto non è destinato alla somministrazione regolare o continua. Non sono stati effettuati studi di mutagenicità né di cancerogenesi a lungo termine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Potassio diidrogeno fosfato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

16 ore dalla data e ora di produzione e 10 ore dopo il primo utilizzo.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

Conservare nella confezione originale.

Dopo il primo utilizzo: conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

La conservazione di radiofarmaci deve avvenire secondo le norme nazionali relative ai prodotti radioattivi.

1.1. Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino multidose da 15 o 25 ml, di vetro incolore tipo I, chiuso con un tappo di gomma e sigillato con una capsula di alluminio.

A causa del processo di produzione, IASONfluoride può essere fornito con un setto di gomma perforato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

La somministrazione di radiofarmaci espone altre persone a rischi derivanti da radiazione esterna o contaminazione tramite fuoriuscita di urine, vomito ecc. Di conseguenza, si devono prendere misure di protezione contro le radiazioni in accordo alle normative nazionali.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IASON GmbH

Feldkirchnerstrasse 4
A-8054 GRAZ-SEIERSBERG
AUSTRIA

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040986010 IASONfluoride 2,0 GBq soluzione iniettabile, 1 flaconcino multidose da 15 ml
040986022 IASONfluoride 2,0 GBq soluzione iniettabile, 1 flaconcino multidose da 25 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

Secondo la pubblicazione n. 53 della ICRP (Commissione Internazionale sulla Protezione Radiologica) (Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Pergamon Press, 1988), le dosi di radiazioni assorbite dai pazienti sono le seguenti (la dose efficace è conforme alla pubblicazione ICRP n. 80 per gli adulti ed è stata ricalcolata con i fattori di peso tissutale della pubblicazione ICRP n. 60 per gli altri gruppi di età):

Organo	Dose assorbita per attività somministrata (mGy/MBq)				
	adulto	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Persone					
Ghiandole surrenali	0,01	0,012	0,018	0,028	0,052
Pareti della vescica	0,22	0,27	0,40	0,61	1,10
Superfici ossee	0,04	0,05	0,079	0,13	0,30
Mammella	0,0061	0,0061	0,0097	0,015	0,030

Tratto gastrointestinale					
Parete dello stomaco	0,0067	0,008	0,013	0,019	0,036
Intestino tenue	0,0094	0,012	0,018	0,028	0,052
Intestino crasso superiore	0,0089	0,010	0,016	0,026	0,046
Intestino crasso inferiore	0,013	0,016	0,025	0,037	0,063
Reni	0,020	0,025	0,036	0,053	0,097
Fegato	0,0069	0,0084	0,013	0,021	0,039
Polmoni	0,0068	0,0084	0,013	0,020	0,039
Ovaie	0,013	0,016	0,023	0,036	0,063
Pancreas	0,0073	0,0096	0,015	0,023	0,044
Midollo osseo rosso	0,04	0,053	0,088	0,18	0,38
Milza	0,0074	0,0088	0,014	0,021	0,041
Testicoli	0,011	0,013	0,021	0,033	0,062
Tiroide	0,0068	0,0084	0,013	0,020	0,036
Utero	0,019	0,023	0,037	0,057	0,099
Altri tessuti	0,0084	0,010	0,015	0,024	0,044
Dose efficace per attività somministrata (mSv/MBq)	0,024	0,029	0,045	0,074	0,14

Per la PET con sodio fluoruro (^{18}F) in modalità 2D, la dose efficace derivante dalla somministrazione di una attività di 370 MBq a un adulto è di 8,9 mSv (per un soggetto di 70 kg). Con questa attività di 370 MBq, le dosi di radiazioni rilasciate agli organi critici sono le seguenti: parete della vescica: 81 mGy; superfici ossee: 15 mGy; midollo rosso 15 mGy; reni: 7,4 mGy; utero: 7,0 mGy.

Per la PET con sodio fluoruro (^{18}F) in modalità 3D, la dose efficace derivante dalla somministrazione di una attività di 200 MBq a un adulto è di 4,8 mSv. Con questa attività di 200 MBq, le dosi di radiazioni rilasciate agli organi critici sono le seguenti: vescica urinaria: 44 mGy; superfici ossee: 8,0 mGy; midollo rosso 8,0 mGy; reni: 4,0 mGy; utero: 3,8 mGy.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

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, tramite una siringa monouso dotata di adeguata schermatura di protezione e di un ago sterile monouso.

La confezione deve essere controllata prima dell'uso e l'attività misurata mediante un calibratore.

Il medicinale può essere diluito con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml.

La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo le soluzioni limpide, prive di particelle visibili.

Informazioni dettagliate su questo prodotto sono disponibili sul sito della *European Medicines Agency* <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco