

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gallio(⁶⁷Ga) citrato Curium Italy 74 MBq/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Gallio (⁶⁷Ga) citrato : 74 MBq/mL alla data di calibrazione

Il gallio (⁶⁷Ga) (numero atomico 31; peso atomico 67) ha un'emivita fisica di 3,3 giorni (78,3 ore) e decade a zinco stabile (⁶⁷Zn) mediante cattura di elettroni con emissione di energia gamma di 93 keV (38 %), 185 keV (21 %) e 300 keV (16,8 %).

Una quantità piccola, ma clinicamente non significativa di gallio (⁶⁶Ga) è presente come contaminante naturale (vedere paragrafo 11)

Eccipiente con effetti noto: sodio : 7,2 mg/mL

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione limpida, incolore, con un pH compreso tra 5,0-8,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Radiofarmaco non specifico destinato alla diagnostica per immagini oncologica e/o alla localizzazione tumorale

Il gallio può essere utilizzato unitamente ad altre tecniche di acquisizione delle immagini nella diagnosi, stadiazione e successivo trattamento di linfomi maligni come il linfoma Hodgkin e non Hodgkin. Può anche essere utilizzato successivamente per stabilire la risposta alla chemioterapia. L'acquisizione delle immagini con il gallio (⁶⁷Ga) può essere utile nella diagnosi di neoplasia bronchiale perché consente di stabilire l'estensione della diffusione mediastinica. È stato utilizzato anche per accertare con affidabilità variabile il grado di diffusione di altri tumori maligni primari.

Localizzazione di lesioni infiammatorie

Il gallio può essere utilizzato per stabilire una diagnosi in patologie infiammatorie specifiche, in particolare quelle che interessano i polmoni come sarcoidosi e infezioni opportunistiche dovute a *Pneumocystis carinii*. Nella sarcoidosi e nelle patologie polmonari interstiziali, la captazione viene influenzata dall'attività della malattia.

Il gallio (^{67}Ga) può risultare utile nel caratterizzare e/o localizzare lesioni infiammatorie extrapolmonari, come linfadenopatia tubercolare oppure nelle indagini sulla febbre di origine sconosciuta. Il gallio (^{67}Ga) fornisce solo evidenze non specifiche della presenza di siti infiammatori nell'organismo, sono pertanto necessarie altre tecniche di diagnostica per immagini o procedure biotiche per integrare le informazioni ottenute.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e anziani:

Il range di attività raccomandata per un paziente di peso corporeo medio di 70 kg è tra 74- 185 MBq.

Attività di 37 MBq possono essere adeguate per il successivo follow-up dell'attività della malattia in pazienti con malattie polmonari interstiziali. Nella SPECT, per l'imaging tumorale, possono essere richiesti livelli di radioattività più elevati (fino a 260 MBq). Questa situazione si verifica normalmente nella stadiazione dei linfomi del mediastino.

Compromissione renale/epatica

È necessario valutare attentamente l'attività da somministrare nei pazienti con compromissione renale, poiché in questi pazienti esiste un rischio di aumento di esposizione alle radiazioni (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

L'esperienza sull'uso del prodotto nei bambini è limitata. L'uso nella popolazione pediatrica deve essere considerato con particolare attenzione, sulla base delle esigenze cliniche e della valutazione del rapporto rischio/beneficio in questa fascia di età. Qualora non fossero disponibili metodi diagnostici alternativi che non impieghino radiazioni ionizzanti o lo studio FDG PET, la scintigrafia con citrato di gallio (^{67}Ga) può essere utilizzata in casi di malignità dimostrata (vedere paragrafo 4.3)

Le attività da somministrare a bambini ed adolescenti possono essere calcolate seguendo le linee guida della European Association of Nuclear Medicine (EANM maggio 2008), servendosi della seguente formula e del fattore di correzione corrispondente alla massa corporea del paziente pediatrico (vedere Tabella 1).

Attività somministrata [MBq] = 5,6 MBq x Fattore di correzione (Tabella 1), con un'attività minima pari a 10 MBq necessaria ad ottenere immagini di qualità soddisfacente.

Tabella 1

Peso	Fattore	Peso	Fattore	Peso	Fattore
3 kg =	1	22 kg =	5,29	42 kg =	9,14
4 kg =	1,14	24 kg =	5,71	44 kg =	9,57
6 kg =	1,71	26 kg =	6,14	46 kg =	10,00
8 kg =	2,14	28 kg =	6,43	48 kg =	10,29
10 kg =	2,71	30 kg =	6,86	50 kg =	10,71
12 kg =	3,14	32 kg =	7,29	52-54 kg =	11,29
14 kg =	3,57	34 kg =	7,72	56-58 kg =	12,00
16 kg =	4,00	36 kg =	8,00	60-62 kg =	12,71
18 kg =	4,43	38 kg =	8,43	64-66 kg =	13,43
20 kg =	4,86	40 kg =	8,86	68 kg =	14,00

Modo di somministrazione

Multidose.

Il gallio (⁶⁷Ga) citrato si può somministrare solo per iniezione endovenosa.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

Vedere il paragrafo 4.4 per la preparazione del paziente.

Acquisizione delle immagini

L'acquisizione delle immagini può cominciare a distanza di 24 – 92 ore dalla somministrazione anche se per i tumori è preferibile attendere 2 o 3 giorni.

Nelle indagini sulle lesioni infiammatorie, può risultare utile la scintigrafia eseguita precocemente, possibilmente entro 4 ore dalla somministrazione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza
- Allattamento
- Controindicato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età, eccetto nei casi di cancro diagnosticato

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La scintigrafia con gallio (⁶⁷Ga) citrato può essere utilizzata solo nei casi in cui l'accesso a tomografia ad emissione di positroni con (¹⁸F) fluodeossiglucosio [(¹⁸F) FDG PET] è impossibile

Potenziale insorgenza di reazioni di ipersensibilità o anafilattiche

Se si verificano reazioni di ipersensibilità o anafilattiche bisogna interrompere immediatamente la somministrazione del medicinale e, se necessario, iniziare un trattamento per via endovenosa.

Per favorire un pronto intervento in caso di emergenza, devono essere immediatamente disponibili i farmaci e le apparecchiature necessari, come il tubo endotracheale e il ventilatore.

Giustificazione del beneficio/rischio individuale

Per ogni paziente, l'esposizione alla radiazione ionizzante deve essere giustificata in rapporto al possibile beneficio. L'attività somministrata deve essere tale da garantire la dose di radiazione più bassa ragionevolmente raggiungibile per ottenere le informazioni diagnostiche.

Popolazione pediatrica

Per informazioni sull'uso nella popolazione pediatrica, vedere il paragrafo 4.2 e 4.3.

Il gallio (^{67}Ga) è un radionuclide che colpisce le ossa. Pertanto si dovrà prestare particolare attenzione in bambini molto piccoli in cui l'irradiazione delle placche terminali delle ossa in fase di crescita e nei tessuti emopoietici potrebbe richiedere una considerazione particolare. È necessario esaminare attentamente l'indicazione dato che nei bambini la dose efficace per MBq è superiore a quella per gli adulti (vedere paragrafo 11).

Preparazione del paziente

Il paziente deve essere ben idratato prima dell'inizio dell'esame e invitato a urinare il più spesso possibile durante la prima ore dopo lo studio, al fine di ridurre le radiazioni.

Interpretazioni delle immagini

Usare cautela nell'interpretazione delle immagini dei campi polmonari a distanza di 24-48 ore allorché è possibile che si verifichi una captazione non specifica di gallio (^{67}Ga). Tali risultati potrebbero non indicare una malattia polmonare interstiziale.

La presenza dei coniugati del gallio (^{67}Ga) nell'intestino, derivante dal suo accumulo nel fegato e dalla successiva secrezione biliare, può ridurre l'utilità diagnostica nell'individuazione delle lesioni intra-addominali. In tali casi potrebbe risultare utile somministrare un lassativo prima dell'acquisizione delle immagini. Usare cautela se si devono somministrare lassativi nei diabetici insulina dipendenti.

Dopo la procedura

Il contatto stretto con bambini piccoli e con donne in gravidanza deve essere limitato per 3 giorni.

Avvertenze specifiche

Questo medicinale contiene 7,2 mg/ml di sodio. A seconda del momento della somministrazione, la quantità di sodio somministrata al paziente potrebbe in alcuni casi essere superiore a 1 mmol (23 mg). Occorre perciò tenerne conto se il paziente segue una dieta povera di sodio.

Le precauzioni relative al rischio ambientale sono riportate nel paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La biodistribuzione del gallio (^{67}Ga) può essere influenzata da un'ampia gamma di sostanze farmaceutiche, come agenti citotossici, immunosoppressori (compresi gli steroidi), mezzi di contrasto, fenotiazine, antidepressivi triciclici, metoclopramide, reserpina, metildopa, contraccettivi orali e stilbestrolo.

Per esempio:

- Il pretrattamento con alcuni agenti citotossici può provocare un aumento dell'assorbimento del gallio (^{67}Ga) nello scheletro osseo, accompagnato da un ridotto accumulo nel fegato, nei tessuti molli e anche nel tumore.
- Un assorbimento non specifico e non patologico di gallio (^{67}Ga) nel polmone è stato descritto in pazienti cui sono stati somministrati mezzi di contrasto per la linfangiografia.
- Un assorbimento significativo di gallio (^{67}Ga) nel timo si può osservare in bambini sottoposti a chemioterapia e radioterapia. Si tratta comunque di assorbimento non patologico ed è una conseguenza dell'iperplasia secondaria.
- I farmaci che provocano un aumento dei livelli plasmatici di prolattina possono causare un aumento dell'assorbimento di gallio (^{67}Ga) nel tessuto mammario.
- In seguito a terapia marziale si possono verificare alterazioni nella radiocinetica e nel legame tissutale del gallio (^{67}Ga).

Si dovrà quindi tenere sempre presente la possibilità di risultati falsi positivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Quando è necessario somministrare un radiofarmaco ad una donna in età fertile, è importante determinare se è o meno in stato di gravidanza. Si deve presumere che ogni donna che abbia saltato un ciclo sia in stato di gravidanza fino a prova contraria. Se in dubbio sul suo stato di gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo, se il ciclo è molto irregolare, ecc.), devono essere proposte alla paziente tecniche alternative che non implichino l'utilizzo di radiazioni ionizzanti (se disponibili).

Gravidanza

L'utilizzo del gallio (^{67}Ga) è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Nelle donne in stato di gravidanza tutte le metodiche che utilizzano radionuclidi generano radiazioni che coinvolgono il feto. ,

Allattamento

Prima di somministrare un radiofarmaco ad una donna in allattamento, si dovrà considerare se sia possibile rinviare la somministrazione del radionuclide fino al termine dell'allattamento e quale sia il radiofarmaco più appropriato, tenendo presente che la radioattività passa nel latte materno. Se la somministrazione è ritenuta indispensabile, l'allattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

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

È stato riportato che la somministrazione endovenosa di gallio (^{67}Ga) citrato provoca reazioni avverse di natura anafilattoide (l'incidenza stimata è pari a 1 – 5 su 100.000 somministrazioni). Solitamente i sintomi sono lievi e si caratterizzano come sensazione di calore, arrossamento generalizzato, eritema cutaneo, prurito e/o orticaria.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termine più frequentemente riportato	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattoide	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria Prurito Eritema	Molto raro Molto raro Molto raro
Patologie vascolari	Rossore	Molto raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di calore	Molto raro

La tabella riporta gli effetti indesiderati in accordo con la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA.

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 (comprese indicazioni di casi isolati) $<1/10.000$; frequenza non nota (non può essere stimata in base ai dati disponibili).

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è correlata all'induzione di tumori ed ad un potenziale sviluppo di difetti ereditari. Poiché quando viene somministrata l'attività massima raccomandata di 185 MBq la dose efficace di radiazioni è pari a 18,5 mSv, la probabilità che insorgano questi eventi avversi è bassa.

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

4.9 Sovradosaggio

Il gallio (^{67}Ga) citrato deve essere somministrato solo per via endovenosa da personale qualificato e in ambienti autorizzati. Pertanto la possibilità di un sovradosaggio farmacologico è remota.

Nell'improbabile eventualità che venga inavvertitamente somministrata una dose eccessiva di radioattività, l'irradiazione totale di organi critici può essere ridotta somministrando per via endovenosa adeguati agenti chelanti (come per altri metalli pesanti). Inoltre, potrebbe essere indicata la somministrazione intensiva di liquidi per bocca e di lassativi se necessario per favorire l'eliminazione del radiomarcato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparazione radiofarmaceutica per uso diagnostico.
Codice ATC: V09HX01

Si ritiene che l'accumulo di gallio nel tessuto tumorale e nei siti di infiammazione sia dovuto alla somiglianza del suo comportamento con quello del ferro. L'incorporazione del gallio nella transferrina, ferritina e lattoferrina è stata dimostrata *in vivo* e, per quanto riguarda la transferrina, anche *in vitro*.

Ai dosaggi chimici somministrati nell'uomo per le procedure di diagnostica per immagini ($<10^{-7}$ mg/kg) si ritiene che il gallio non abbia effetti farmacodinamici clinicamente rilevanti. È noto che dosaggi elevati di gallio interagiscono con i tessuti dell'organismo e gli effetti del suo prodotto di decadimento, lo zinco (>2 g), sono stati descritti come tossici per l'uomo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Durante le prime 24 ore dalla somministrazione, dal 15 al 25 % della dose somministrata viene escreto per via renale. La radioattività rimanente viene escreta lentamente attraverso l'apparato intestinale ($t_{1/2}$ di 25 giorni). A distanza di 7 giorni dall'iniezione, l'organismo solitamente trattiene il 65 % della dose somministrata. Lo scheletro è il sito principale di ritenzione del gallio (25 % della dose somministrata). Altri organi che trattengono visibilmente la radioattività sono il fegato, la milza, i reni, le ghiandole lacrimali e salivari, il tratto rino-faringeo e mammelle (in particolare durante l'allattamento).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità di una singola dose endovenosa di gallio citrato è specie dipendente e il medicinale si è dimostrato significativamente più tossico nei cani rispetto ai ratti. Il gallio ha effetti tossici cumulativi. Dosi complessive comprese tra 6,5 e 20 mg/kg somministrate per periodi di parecchie settimane possono essere letali. Tali dosi sono circa 1000 volte superiori alla dose umana massima di (^{67}Ga) somministrata per scopi diagnostici (vale a dire $< 1 \mu\text{g}/70 \text{ kg}$).

Non sono disponibili dati circa eventuali effetti mutagenici o cancerogeni del gallio. È noto che il gallio ha effetti teratogeni se somministrato in dosi elevate, tuttavia non si dispone di dati sufficienti per poter stimare il rischio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato diidrato
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

14 giorni dalla data di fine della produzione.

Dopo il primo prelievo, conservare in frigorifero (2°C – 8°C) e utilizzare entro 24 ore.

La data di scadenza è indicata sul confezionamento secondario e su ciascun flaconcino.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale.

Per le condizioni di conservazione dopo il primo prelievo, vedere paragrafo 6.3.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini da 15 mL in vetro soffiato incolore, tipo I della Farmacopea europea, chiusi con tappi di gomma clorobutile rivestiti con teflon e chiusi capsule di alluminio.

Confezione da 1 flaconcino

Ciascun flaconcino multi dose può contenere da 0,5-15 ml corrispondenti ad un'attività da 37 a 1110 MBq alla data di calibrazione. al.

6.6 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 alle normative e/o alle appropriate autorizzazioni dell'Autorità competente locale.

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

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

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

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

La somministrazione di radiofarmaci presenta rischi per le persone a contatto con il paziente a causa dell'irradiazione esterna o della contaminazione prodotta da urina, vomito ecc.. si devono pertanto adottare le opportune misure di protezione contro le radiazioni in conformità 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

Curium Italy S.r.l.
Via Nicola Piccinni, 2
I-20131 Milano

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

039142017 “ 74MBQ/MI Soluzione iniettabile un flaconcino da 0,5 ml a 15 ml”

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

19/06/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2020

11. DOSIMETRIA

Secondo la pubblicazione 80 della IRCP (Commissione internazionale per la protezione radiologica) le dosi di radiazioni assorbite dai pazienti sono le seguenti:

Organo	Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)				
	Adulto	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Ghiandole surrenali	0,13	0,18	0,26	0,36	0,57
Vescica	0,081	0,11	0,15	0,20	0,37
Superfici ossee	0,63	0,81	1,3	2,2	5,2
Cervello	0,057	0,072	0,12	0,19	0,34
Seni	0,047	0,061	0,093	0,15	0,29
Cistifellea	0,082	0,11	0,17	0,25	0,38
Stomaco	0,069	0,090	0,14	0,21	0,39
Intestino tenue	0,059	0,074	0,11	0,16	0,28
Colon	0,16	0,20	0,33	0,54	1,0
Intestino crasso superiore	0,12	0,15	0,25	0,41	0,75
Intestino crasso inferiore	0,21	0,26	0,44	0,71	1,4
Cuore	0,069	0,089	0,14	0,21	0,38
Reni	0,12	0,14	0,20	0,29	0,51
Fegato	0,12	0,15	0,23	0,33	0,61
Polmoni	0,063	0,083	0,13	0,19	0,36
Muscoli	0,060	0,076	0,12	0,18	0,35
Esofago	0,061	0,079	0,12	0,19	0,35
Ovaie	0,082	0,11	0,16	0,24	0,45
Pancreas	0,081	0,10	0,16	0,24	0,43
Midollo rosso	0,21	0,23	0,38	0,71	1,5
Cute	0,045	0,057	0,092	0,15	0,29
Milza	0,14	0,20	0,31	0,48	0,86
Testicoli	0,056	0,072	0,11	0,18	0,33
Timo	0,061	0,079	0,12	0,19	0,35
Tiroide	0,062	0,080	0,13	0,20	0,38
Utero	0,076	0,097	0,15	0,23	0,42
Altri organi	0,061	0,078	0,12	0,19	0,35
Dose efficace (mSv/MBq)	0,10	0,13	0,20	0,33	0,64

La dose efficace risultante dalla somministrazione di un'attività di 185 MBq per un soggetto di 70 kg è pari a circa 18,5 mSv. Le dosi assorbite dalle superfici ossee saranno dell'ordine di 117 mGy e la dose al midollo rosso è di 39 mGy. Nei bambini di 1 anno dosi assorbite di livello simile equivalgono a dosaggi dieci volte inferiori.

Il contaminante (^{66}Ga) contribuisce alla dose di radiazioni somministrata in una percentuale inferiore allo 0,5 % al momento della somministrazione del prodotto, quantità che diminuisce rapidamente a causa della breve emivita fisica dell'isotopo (9 ore). Il (^{66}Ga) emette positroni e radiazioni gamma.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Rispettare le precauzioni relative a sterilità e radioprotezione.

Prima dell'uso, controllare l'integrità della confezione, il pH, la radioattività e lo spettro gamma.

Il flaconcino non deve mai essere aperto e deve essere tenuto nella sua protezione di piombo.

Dopo aver disinfettato il tappo, mediante una siringa e un ago monouso sterili, prelevare il prodotto in modo asettico attraverso il tappo stesso.

Se necessario l'iniezione di gallio (^{67}Ga) citrato può essere diluita fino a dieci volte con soluzione iniettabile di cloruro di sodio allo 0,9 %.

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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it>