

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fluorodopa (^{18}F) Curium Italy 90 MBq/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL contiene 90 MBq di fluorodopa (^{18}F) alla data e ora di calibrazione.

La radioattività totale di ciascun flaconcino è compresa fra 90 MBq e 900 MBq alla data e ora di calibrazione.

Il fluoro (^{18}F) decade a ossigeno stabile (^{18}O) con un'emivita di 110 minuti con emissione di radiazione positronica con un'energia massima di 634 keV e successiva emissione di radiazioni derivanti da annichilazione fotonica di 511 keV.

Eccipiente con effetti noti:

Un mL di Fluorodopa (^{18}F) Curium Italy contiene 2,6 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione chiara e incolore con un pH compreso fra 4,0 e 5,5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Fluorodopa (^{18}F) è indicato per l'uso con tomografia a emissione di positroni (PET).

Neurologia

La PET con fluorodopa (^{18}F) è indicata per la rivelazione della perdita delle terminazioni neuronali dopaminergiche funzionali nel corpo striato in pazienti affetti da sindromi parkinsoniane clinicamente incerte. Può essere impiegato per differenziare i tremori essenziali dalle sindromi parkinsoniane correlati alle patologie degenerative che colpiscono il sistema nigrostriatale (malattia di Parkinson (PD), atrofia multisistemica e paresi supranucleare progressiva).

La PET con fluorodopa (^{18}F) da sola non è in grado di discriminare fra varie sindromi parkinsoniane correlate alle malattie degenerative che colpiscono il sistema nigrostriatale. Non è inoltre in grado di discriminare fra PD con e senza tremore.

Oncologia

La PET con fluorodopa (^{18}F), dagli studi delle immagini, consente un approccio funzionale a patologie, organi o tessuti in cui si riscontra un aumento del trasporto intracellulare e della decarbossilazione dell'aminoacido diidrossifenilalanina. Le seguenti indicazioni sono state documentate in modo particolare:

Diagnosi

- Diagnosi e localizzazione di insulinoma nei casi di iperinsulinismo nella prima infanzia e nei bambini
- Diagnosi e localizzazione di tumori glomici in pazienti che presentano una mutazione genetica della subunità D della succinato deidrogenasi
- Localizzazione di feocromocitomi e paragangliomi.

Stadiazione

- Feocromocitomi e paragangliomi
- Tumori carcinoidi ben differenziati del tratto intestinale.

Individuazione in caso di ragionevole sospetto di malattia recidivante o residua

- Tumori cerebrali primari limitatamente ai gliomi di grado elevato (grado III e IV)
- Feocromocitomi e paragangliomi
- Carcinoma midollare della tiroide con elevato tasso di calcitonina nel siero
- Tumori carcinoidi ben differenziati del tratto intestinale
- Altri tumori endocrini dell'apparato digerente nei casi in cui la scintigrafia dei recettori della somatostatina risulti negativa.

Fluorodopa (^{18}F) Curium Italy è indicato:

- in neurologia e oncologia per gli adulti,
- in oncologia per neonati e bambini fino all'età adolescenziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

In oncologia, la radioattività raccomandata per un adulto può andare da 2 a 4 MBq/kg di peso corporeo, a seconda dell'apparecchiatura utilizzata per la PET e della modalità di acquisizione adottata.

Nelle indicazioni neurologiche, la dose di radioattività raccomandata per l'adulto può andare da 1 a 2 MBq/kg di peso corporeo, dell'apparecchiatura utilizzata per la PET e della modalità di acquisizione adottata.

Per l'uso ripetuto, vedere paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

Ci sono pochissimi dati clinici disponibili sulla sicurezza e l'efficacia di questo prodotto in pazienti di età inferiore ai 18 anni, con l'eccezione della ricerca dell'insulinoma nella prima infanzia e nella fanciullezza. L'uso nei bambini in età pediatrica e negli adolescenti per le indicazioni oncologiche deve essere valutato con molta cautela, tenendo conto delle esigenze cliniche e considerando il rapporto di rischio/beneficio in questo gruppo di pazienti. La dose di radioattività da somministrare ai bambini e agli adolescenti può andare da 2 a 4 MBq/kg di peso corporeo, dell'apparecchiatura utilizzata per la PET e della modalità di acquisizione adottata.

Pazienti con disfunzione renale.

Non sono stati eseguiti studi estesi sull'intervallo e la regolazione del dosaggio della dose di questo prodotto in popolazioni normali e speciali. La farmacocinetica di fluorodopa (^{18}F) in pazienti con disfunzione renale non è stata caratterizzata.

Modo di somministrazione

Per la preparazione del paziente, vedere paragrafo 4.4.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale
L'attività di fluorodopa (^{18}F) deve essere misurata con un calibratore immediatamente prima dell'iniezione.

L'iniezione di fluorodopa (^{18}F) deve essere eseguita per via endovenosa in modo da evitare sia l'esposizione alle radiazioni dovuta a stravasamento locale sia la presenza di artefatti nelle immagini.

Il prodotto deve essere somministrato **lentamente** mediante iniezione endovenosa diretta **in un tempo di circa un minuto**.

Acquisizione delle immagini

Neurologia

- acquisizione "dinamica" di immagini PET nei 90-120 minuti successivi all'iniezione
- acquisizione PET "statica" dopo 90 minuti dall'iniezione.

Oncologia

- Focolai nelle regioni epatica, pancreatica e cervicale: immagini iniziali "statiche" a partire da 5 min dopo l'iniezione, oppure acquisizione "dinamica" cominciando immediatamente dopo l'iniezione per circa dieci minuti.
- Tumori cervicali: acquisizione "statica" fra 10 e 30 min dopo l'iniezione.
- Corpo intero: immagini acquisite generalmente 60 min dopo l'iniezione.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Giustificazione del rapporto rischio/beneficio per singoli pazienti

Per ciascun paziente, l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata dal possibile beneficio. La radioattività somministrata deve essere in ogni caso la più bassa ragionevolmente possibile per ottenere le necessarie informazioni diagnostiche.

In pazienti con ridotta funzione renale, le indicazioni devono essere attentamente valutate in quanto in questi pazienti può verificarsi una maggiore esposizione alle radiazioni.

Fluorodopa (^{18}F) Curium Italy non è indicata per la diagnosi e la localizzazione dei tumori glomici nei pazienti con una mutazione genetica della succinato deidrogenasi subunità D,

Popolazione pediatrica

Popolazione pediatrica, vedere paragrafo 4.2. o 5.1., secondo i casi.

È necessario seguire con molta attenzione le indicazioni in quanto la dose efficace per MBq è maggiore rispetto a quella degli adulti (vedere paragrafo 11 "Dosimetria").

Uso ripetuto

I dati sull'uso ripetuto di fluorodopa (^{18}F) Curium Italy sono limitati. Si raccomanda di non somministrare Fluorodopa (^{18}F) Curium Italy prima di 5 giorni dopo la prima somministrazione.

Preparazione del paziente

Prima di procedere alla somministrazione di Fluorodopa (^{18}F) Curium Italy, i pazienti devono essere a digiuno da almeno 4 ore, ma possono bere acqua a volontà.

Al fine di ottenere immagini della migliore qualità e ridurre l'esposizione della vescica alle radiazioni, i pazienti devono essere incoraggiati a bere liquidi **in quantità sufficiente** e a svuotare la vescica prima e dopo l'esame PET.

Nelle indicazioni neurologiche, si raccomanda di interrompere qualsiasi trattamento anti-parkinson almeno 12 ore prima dell'esame.

Nelle indicazioni oncologiche, si raccomanda di sospendere qualsiasi trattamento con glucagone almeno 12 ore prima del test.

Nelle indicazioni neurologiche è pratica comune somministrare 200 mg di entacapone un'ora prima dell'iniezione di fluorodopa (^{18}F).

Avvertenze generali

Si raccomanda di evitare il contatto fisico ravvicinato fra il paziente e bambini piccoli nelle prime 12 ore successive all'iniezione.

I prodotti radiofarmaceutici devono essere ricevuti, manipolati e somministrati solo da personale autorizzato in ambienti clinici designati. Il ricevimento, la conservazione, manipolazione, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti alle normative e/o autorizzazioni rilasciate dalle autorità locali competenti.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare sia i requisiti radioprotezionistici che gli standard di qualità farmaceutica.

Devono essere adottate adeguate procedure di asepsi.

Avvertenze speciali

La somministrazione del medicinale deve essere interrotta immediatamente se si verificano episodi di ipersensibilità o reazioni anafilattiche, e, se necessario, si dovrà iniziare il trattamento endovenoso. Per agevolare l'intervento immediato nei casi di emergenza, devono essere immediatamente disponibili i medicinali e le apparecchiature necessari come un tubo endotracheale e gli strumenti per la ventilazione artificiale.

Avvertenze correlate agli eccipienti:

Una dose di questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg), pertanto è essenzialmente "privo di sodio".

Le precauzioni riguardo al rischio per l'ambiente sono riportate nel paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Carbidopa (inibitori dell'enzima catecol-O-metil transferasi (COMT) come entacapone o nitecapone): è possibile aumentare la biodisponibilità di fluorodopa **nel cervello** mediante un pre-trattamento con gli inibitori dell'enzima decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (AAAD), come carbidopa, che bloccano la conversione periferica di fluorodopa in fluorodopamina, oppure con gli inibitori dell'enzima catecol-O-metil transferasi (COMT) come entacapone e nitecapone che diminuiscono la degradazione periferica di fluorodopa a 3-O-metil-6-fluorodopa.

Carbidopa: è stato riportato un caso di iperinsulinismo congenito in cui l'assorbimento di fluorodopa nel pancreas non era più rilevabile in seguito alla somministrazione di carbidopa.

Glucagone: il glucagone influisce sull'assorbimento di fluorodopa (^{18}F) nel pancreas interagendo con la funzione delle cellule beta pancreatiche.

Aloperidolo: un aumento della dopamina intercerebrale causata da aloperidolo può aumentare l'accumulo di fluorodopa (^{18}F) nel cervello.

Reserpina: la reserpina può svuotare il contenuto delle vescicole intraneuronali e di conseguenza impedire la captazione di fluorodopa (^{18}F) nel cervello.

Inibitori di MAO (Monoammino ossidasi): l'uso concomitante di inibitori di MAO può aumentare l'accumulo di fluorodopa (^{18}F) nel cervello.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Quando si decide di somministrare un radiofarmaco a una donna potenzialmente fertile, è importante stabilire se è o meno in gravidanza. Ove non sia provato il contrario, qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in gravidanza. In caso di dubbio riguardo ad una potenziale gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo mestruale è molto irregolare, ecc.), si dovranno proporre alla paziente tecniche alternative che non impieghino radiazioni ionizzanti (se disponibili).

Gravidanza

Fluorodopa (^{18}F) Curium Italy è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Non si dispone di dati sufficienti sugli effetti del prodotto somministrato durante la gravidanza. Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione negli animali.

Allattamento

Fluorodopa (^{18}F) viene escreto nel latte materno.

Prima di somministrare un radiofarmaco a una madre che allatta al seno, si dovrà prendere in considerazione la possibilità di rinviare la somministrazione del radionuclide fino a quando la madre non sospende l'allattamento, nonché verificare la possibilità di utilizzare un radiofarmaco più adatto, tenendo conto della secrezione della radioattività nel latte materno. Qualora la somministrazione sia ritenuta necessaria, l'allattamento al seno deve essere interrotto per 12 ore e il latte prodotto durante tale periodo deve essere eliminato.

Nel corso delle prime 12 ore dall'iniezione si dovrà evitare il contatto ravvicinato con bambini piccoli.

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

Fluorodopa (¹⁸F) Curium Italy non influisce, o influisce in modo trascurabile, sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi riportati sono presentati mediante la classificazione per sistemi e organi e con una frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Eventi avversi	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Sensazione di bruciore	non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di applicazione, dolore, calore in sede di applicazione	non nota

È stato riportato che il dolore nella sede di iniezione scompare nel giro di qualche minuto senza alcun trattamento.

In letteratura è stato riportato un caso di crisi carcinoide correlata a un'iniezione effettuata troppo rapidamente.

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti è associata all'induzione del cancro e alla possibilità di insorgenza di difetti ereditari. Poiché la dose efficace è di 7 mSv, quando si somministra la dose di radioattività massima raccomandata pari a 280 MBq (per un soggetto di 70 kg), la probabilità di osservare tali avventi avversi è molto 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:

Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

In caso di somministrazione di un sovradosaggio di radioattività con fluorodopa (¹⁸F), la dose assorbita dal paziente deve essere ridotta, ove possibile, aumentando l'eliminazione del radionuclide dall'organismo mediante diuresi forzata con frequente svuotamento della vescica. Potrebbe essere utile stimare la dose efficace che è stata applicata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri prodotti radiofarmaceutici per uso diagnostico, codice ATC: V09IX05

Alle concentrazioni chimiche e alle dosi di radioattività raccomandate per gli esami diagnostici, fluorodopa (¹⁸F) non sembra avere attività farmacodinamiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Gli studi condotti su soggetti sani in seguito alla somministrazione di fluorodopa (^{18}F), hanno evidenziato una distribuzione ubiquitaria della radioattività in tutti i tessuti corporei.

Captazione negli organi

Fluorodopa (^{18}F) è un analogo di un aminoacido aromatico che viene accumulato rapidamente dai tessuti bersaglio, in particolar modo nel corpo striato del cervello umano, e convertito in dopamina, un neurotrasmettitore della famiglia delle catecolamine.

Eliminazione

Fluorodopa (^{18}F) viene eliminato attraverso i reni, il 50% viene rimosso dopo 0,7 ore e il restante 50% dopo 12 ore.

Emivita

Fluorodopa (^{18}F) viene eliminato mediante una cinetica biesponenziale con emivita biologica di 12 ore (67-94%) e un'emivita fisica di 1,7 - 3,9 ore (6-33%). Sembra che le due emivite dipendano dall'età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi tossicologici condotti sui ratti hanno dimostrato che, con una singola iniezione IV di 5 mL/kg di una preparazione di fluorodopa non radioattivo, contenente oltre 100 volte la quantità di principio attivo e delle impurezze presenti in Fluorodopa (^{18}F) Curium Italy, non si sono verificati casi di decesso. La stessa preparazione non ha evidenziato alcuna attività mutagenica nel test di Ames.

Non sono stati condotti studi ripetuti sulla tossicità, studi a lungo termine sulla cancerogenicità e studi sulla funzione riproduttiva.

Questo medicinale non è inteso per la somministrazione regolare o continua.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico
Acetato di sodio
Acido ascorbico
Disodio edetato
Acqua per soluzioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In mancanza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere assunto insieme ad altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

12 ore dal momento della produzione.

Dopo il primo prelievo, conservare in frigorifero (2-8°C).

La data e ora di scadenza sono riportate sulla confezione originale e sull'etichetta del flaconcino.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel contenitore di piombo originale.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura 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

Flaconcino multidose da 15 mL in vetro incolore di tipo I chiuso da un tappo in gomma rivestito di teflon e sigillato con un tappo in alluminio

Confezionamento: Un flaconcino multidose contenente da 1 a 10 mL di soluzione corrispondenti a 90 – 900 MBq al momento della calibrazione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per le persone derivanti dalla radiazione esterna o dalla contaminazione per di schizzi di urina, vomito ecc.. Per questo motivo si devono adottare misure di protezione adeguate contro le radiazioni in conformità con le normative nazionali.

Il medicinale non utilizzato e 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

040383010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 luglio 2013

Data del rinnovo più recente: 11 marzo 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>

802/2020

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

11. DOSIMETRIA

I dati elencati di seguito sono tratti dall'ICRP n. 106 e sono calcolati tenendo presenti i seguenti presupposti: Il 100% della radioattività del fluoro-18 è distribuito in modo omogeneo nell'organismo e viene eliminato attraverso i reni con un'emivita biologica di 1 ora (50%) e 12 ore (50%) indipendentemente dall'età.

Organo	Dose assorbita per unità di radioattività somministrata (mGy/MBq)				
	Adulto	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Ghiandole surrenali	0,0099	0,0130	0,0190	0,0310	0,0550
Vescica	0,3000	0,3800	0,5700	0,7800	1,0000
Superfici ossee	0,0096	0,0120	0,0180	0,0280	0,0510
Cervello	0,0071	0,0088	0,0150	0,0240	0,0440
Mammelle	0,0067	0,0085	0,0130	0,0210	0,0390
Cistifellea	0,0100	0,0130	0,0200	0,0290	0,0500
Tratto gastrointestinale					
Stomaco	0,0095	0,0120	0,0180	0,0280	0,0500
Intestino tenue	0,0130	0,0170	0,0260	0,0390	0,0650
Colon	0,0150	0,0180	0,0270	0,0410	0,0630
(Intestino crasso superiore)	0,0120	0,0150	0,0230	0,0360	0,0590
(Intestino crasso inferiore)	0,0180	0,0220	0,0330	0,0470	0,0690
Cuore	0,0089	0,0110	0,0180	0,0280	0,0500
Reni	0,0310	0,0370	0,0520	0,0780	0,1400
Fegato	0,0091	0,0120	0,0180	0,0290	0,0520
Polmoni	0,0079	0,0100	0,0160	0,0250	0,0460
Muscoli	0,0099	0,0120	0,0190	0,0300	0,0510
Esofago	0,0082	0,0100	0,0160	0,0250	0,0470
Ovaie	0,0170	0,0220	0,0330	0,0470	0,0740
Pancreas	0,0100	0,0130	0,0200	0,0310	0,0560
Midollo rosso	0,0098	0,0120	0,0190	0,0270	0,0470
Cute	0,0070	0,0085	0,0140	0,0220	0,0400
Milza	0,0095	0,0120	0,0180	0,0290	0,0530
Testicoli	0,0130	0,0180	0,0300	0,0450	0,0700
Timo	0,0082	0,0100	0,0160	0,0250	0,0470
Tiroide	0,0081	0,0100	0,0170	0,0270	0,0500
Utero	0,0280	0,0330	0,0530	0,0750	0,1100
Altri organi	0,0100	0,0130	0,0190	0,0300	0,0520
Dose efficace (mSv/MBq)	0,0250	0,0320	0,0490	0,0700	0,1000

La dose efficace derivante da una dose di radioattività somministrata pari a 280 MBq per un adulto del peso di 70 kg è di circa 7 mSv. Per una dose di radioattività somministrata pari a 280 MBq, la dose tipica di radiazioni verso gli organi bersaglio è: ghiandole surrenali 2,8 mGy; cervello 2,0 mGy; pancreas 2,8 mGy e tiroide 2,3 mGy, mentre le dosi di radiazioni tipiche per gli organi critici sono: vescica 84 mGy, utero 7,8 mGy, reni 8,7 mGy.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Come per qualunque prodotto farmaceutico, se in qualunque momento della preparazione di questo medicinale, l'integrità del flaconcino risultasse compromessa, esso non deve essere utilizzato.

Prima dell'uso controllare attentamente la confezione e misurare la radioattività con l'apposito misuratore calibratore di dose.

Prima dell'uso ispezionare la soluzione visivamente e utilizzare solo se la soluzione risulta trasparente e priva di particelle visibili.

Il flaconcino deve essere tenuto nella sua protezione di piombo e non deve essere aperto. Dopo aver disinfettato il tappo, prelevare la soluzione attraverso il tappo mediante una siringa sterile monouso dotata di opportuno schermo protettivo e di ago sterile monouso.

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