

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ExametaScan 500 microgrammi kit per preparazione radiofarmaceutica

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene 500 microgrammi di esametazima

Il radionuclide non fa parte del kit

Eccipienti con effetto noto:

Sodio 0.52 mg/flaconcino

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Kit per preparazione radiofarmaceutica.

Polvere bianca

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 indicazioni Terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico . E' indicato per adulti e anziani. Per la popolazione pediatrica vedere paragrafo 4.2. Dopo radiomarcatura con una soluzione di sodio pertechnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ), la soluzione di tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) esametazima ottenuta, è indicata per:

#### *Neurologia*

Tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) esametazima è indicato per l'uso con tomografia a emissione di fotone singolo (SPECT).

Nella SPECT cerebrale di perfusione l'obiettivo diagnostico è il rilevamento delle anomalie del flusso ematico cerebrale regionale.

Le seguenti indicazioni sono sufficientemente documentate:

- Valutazione dei pazienti con malattie cerebrovascolari (in particolare ictus acuto, ischemia cronica, e attacco ischemico transitorio).
- Lateralizzazione prechirurgica e localizzazione dei focolai epilettogeni
- Valutazione dei pazienti con sospetta demenza (in particolare malattia di Alzheimer e demenza frontotemporale)
- Valutazione dei pazienti con emicrania
- Tecnica adiuvante nella diagnosi di morte cerebrale

#### *Malattie infettive o infiammatorie*

Nelle malattie infettive o infiammatorie il target diagnostico è il tessuto o le strutture in cui sono accumulati i leucociti marcati.

Nelle malattie infettive o infiammatorie, le seguenti indicazioni sono sufficientemente documentate:

- Localizzazione di focolai anomali per condurre la diagnosi eziologica in caso di febbre di origine sconosciuta
- Diagnosi di infezione in caso di sospetta osteomielite (con o senza impianti) e sospetta infezione delle protesi dell'anca o del ginocchio.
- Rilevamento dell'estensione dell'infiammazione in caso di malattia infiammatoria intestinale.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

#### Adulti e anziani

La dose consigliata per somministrazione ev. ad un paziente di taglia media (70 kg) è:

- SPECT cerebrale di perfusione: 350-500 MBq
- Scintigrafia con leucociti marcati: 200 MBq

#### Compromissione renale/epatica

In caso di compromissione renale o epatica, l'esposizione a radiazioni ionizzanti può essere aumentata. Questo deve essere preso in considerazione quando si calcola l'attività da somministrare.

#### Popolazione pediatrica

L'uso nei bambini e negli adolescenti deve essere preso in considerazione con attenzione, tenendo conto delle esigenze cliniche e valutando il rapporto di rischio/beneficio in questo gruppo di pazienti. La sicurezza e l'efficacia nella popolazione pediatrica non sono state del tutto stabilite. In particolar modo devono essere prese in considerazione tecniche alternative che non impiegano radiazioni ionizzanti.

Le attività da somministrare ai bambini e agli adolescenti possono essere calcolate in conformità alle indicazioni della scheda di dosaggio pediatrico dell'Associazione Europea di Medicina Nucleare (EANM); l'attività somministrata a bambini e adolescenti può essere calcolata moltiplicando l'attività di base (ai fini del calcolo) per multipli peso-dipendenti riportati nella tabella sottostante.

$A[\text{MBq}]_{\text{somministrato}} = \text{attività di base} \times \text{multiplo}$

L'attività di base è 51.8 MBq per la SPECT cerebrale di perfusione e l'attività minima è di 100 MBq.

Per la scintigrafia con leucociti marcati l'attività di base è 35 MBq e l'attività minima è di 40 MBq

Peso [kg]	Multiplo	Peso [kg]	Multiplo	Peso [kg]	Multiplo
3	1	22	5.29	42	9.14
4	1.14	24	5.71	44	9.57
6	1.71	26	6.14	46	10.00
8	2.14	28	6.43	48	10.29
10	2.71	30	6.86	50	10.71
12	3.14	32	7.29	52-54	11.29
14	3.57	34	7.72	56-58	12.00
16	4.00	36	8.00	60-62	12.71
18	4.43	38	8.43	64-66	13.43
20	4.86	40	8.86	68	14.00

### Modo di somministrazione

- SPECT di perfusione cerebrale: uso endovenoso. Il radiofarmaco deve essere iniettato non prima di 10 minuti ma entro e non oltre 60 minuti dopo la ricostituzione del radioligando.
- Per la scintigrafia con leucociti marcati: i leucociti sono marcati in vitro e successivamente pronti per l'uso endovenoso.

L'iniezione extravasale di questo prodotto radioattivo deve essere rigorosamente evitata a causa del potenziale danno tissutale.

Uso multidoso.

*Precauzioni da prendere prima della manipolazione o somministrazione del medicinale:*

Questo medicinale deve essere ricostituito prima della somministrazione al paziente. Per le istruzioni sulla ricostituzione e il controllo della purezza radiochimica del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

Per la preparazione del paziente, vedere paragrafo 4.4

Acquisizione dell'immagine

#### *SPECT di perfusione cerebrale*

L'acquisizione delle immagini deve essere ritardata di 30-90 minuti dopo l'iniezione per ottenere una migliore qualità dell'immagine. A seconda del dispositivo di imaging, il tempo medio di scansione per camere a testa tripla è di 20-25 minuti (es. 120 proiezioni, 40 proiezioni per testa, 20-25 s/proiezione); per camere a testa doppia è più vicino ai 30 minuti (es. 120 proiezioni, 60 proiezioni per testa, 30s/proiezione). L'acquisizione dell'immagine deve essere completata entro 4 ore dopo l'iniezione.

#### *Scintigrafia con leucociti marcati*

In genere è preferita un gamma camera a grande campo visivo con collimatore ad alta risoluzione a bassa energia.

L'imaging precoce del bacino e dell'addome è essenziale (l'attività intestinale è vista nel 20%-30% dei bambini 1 ora dopo l'iniezione e nel 2%- 6% degli adulti 3-4 ore dopo). Le immagini degli arti devono essere acquisite per 10 min/immagine a 4-8 ore e ad almeno 15 min/immagine a 16-24 ore (in particolare per l'osteomielite).

Le immagini della SPECT del torace, addome/pelvi, o della colonna vertebrale possono essere utili.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 o ad uno qualsiasi dei componenti del radiofarmaco marcato.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Possibilità di reazioni di ipersensibilità o anafilattiche.

Se si verificano reazioni di ipersensibilità o anafilattiche, la somministrazione del medicinale deve essere sospesa immediatamente e, se necessario, deve iniziare il trattamento endovenoso. Per agevolare l'intervento immediato nei casi di emergenza, devono essere immediatamente disponibili i medicinali e l'apparecchiatura necessaria, come tubi endotracheali e ventilatori artificiali.

Giustificazione individuale dei benefici/rischi

Per ciascun paziente, l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata in base al probabile beneficio. L'attività somministrata deve essere in ogni caso la più bassa ragionevolmente raggiungibile per ottenere i risultati diagnostici richiesti.

#### Compromissione renale o epatica

In questi pazienti è richiesta un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio in quanto è possibile una maggiore esposizione alle radiazioni.

#### Popolazione pediatrica

Per le informazioni sull'uso nella popolazione pediatrica, vedere paragrafo 4.2.

Si richiede un'attenta valutazione dell'indicazione poiché la dose effettiva per MBq è superiore a quella utilizzata negli adulti (vedere paragrafo 11).

#### Preparazione del paziente

Il paziente deve essere ben idratato prima dell'inizio dell'esame e invitato ad urinare il più spesso possibile durante le prime ore dopo l'esame al fine di ridurre le radiazioni.

#### *SPECT di perfusione cerebrale*

I pazienti devono preferibilmente evitare un'eccessiva quantità di stimolanti (come caffeina, cola e bevande energetiche), alcool, fumo ed eventuali medicinali noti per influenzare il flusso ematico cerebrale prima dell'imaging.

Dopo la procedura

Deve essere evitato il contatto stretto con bambini e donne in gravidanza durante le prime 12 ore dopo l'iniezione.

Avvertenze specifiche

Questo prodotto medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) perflaconcino, quindi è essenzialmente "privo di sodio".

In base al momento, in cui si somministra l'iniezione, il contenuto di sodio dato al paziente in alcuni casi può essere maggiore di 1 mmol. Ciò deve essere tenuto in considerazione in pazienti a dieta iposodica.

Il preparato non deve essere somministrato ai pazienti senza la ricostituzione con sodio pertecnato  $^{99m}\text{Tc}$ .

*Solo per leucociti marcati con ExametaScan reiniettati*

Quando si preparano leucociti marcati con tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ), è essenziale che le cellule siano lavate completamente dagli agenti di sedimentazione prima di reiniettarle nel paziente, in quanto il materiale utilizzato per la separazione cellulare potrebbe indurre reazioni di ipersensibilità.

La manipolazione delle cellule umane (marcatura dei leucociti) comporta il rischio potenziale di trasmissione di infezioni (HBV, HIV, etc.)

Per le precauzioni relative al pericolo per l'ambiente vedere paragrafo 6.6

#### **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione e nessuna interazione farmacologica è stata segnalata fino ad oggi.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile

Nel caso si presenti la necessità di somministrare radiofarmaci a donne in età fertile, è necessario

prendere informazioni circa una eventuale gravidanza. Le donne che hanno saltato un ciclo mestruale devono essere considerate in stato di gravidanza, a meno di accertamenti che dimostrino il contrario. Se vi è incertezza nell'esclusione della gravidanza (se la donna ha saltato una mestruazione, se il ciclo è molto irregolare), devono essere offerte alla paziente tecniche alternative che non comportino l'impiego di radiazioni ionizzanti (se ce ne sono).

##### Gravidanza

Le indagini con radioisotopi eseguite in donne gravide comportano una dose radioattiva al feto. Tali indagini devono essere eseguite in donne gravide unicamente nel caso di assoluta necessità, quando i presumibili benefici superano ampiamente il rischio per madre e feto.

##### Allattamento

Prima di somministrare radiofarmaci ad una donna che sta allattando al seno, si deve considerare la possibilità di ritardare la somministrazione del radionuclide al termine dell'allattamento, e se sia stato scelto il radiofarmaco più appropriato tenendo in considerazione la secrezione della radioattività nel latte materno.

Se la somministrazione è considerata necessaria, l'allattamento al seno deve essere sospeso per 12

ore ed il latte prodotto scartato. L'allattamento può essere ripreso quando il livello nel latte non risulterà in una dose di radiazioni al bambino maggiore di 1 mSv.

Si deve evitare uno stretto contatto con i bambini durante questo periodo.

## Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Le frequenze degli effetti indesiderati 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 ( $< 1/10,000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

<b>Disturbi del sistema immunitario</b> Non nota	Ipersensibilità inclusi rush, eritema, orticaria, angioedema, prurito.
<b>Solo per leucociti marcati reiniettati</b> Non nota	Ipersensibilità inclusi rush, eritema, orticaria, angioedema, prurito, reazioni anafilattoidi o shock anafilattoide
Patologie del Sistema Nervoso Non nota	Cefalea, vertigini, parestesia
Patologie vascolari Non nota	Vampate
Patologie gastrointestinali Non nota	Nausea, vomito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Non nota	Condizioni asteniche (ad esempio, malessere, affaticamento).

#### *Altri disturbi:*

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti è legata all'induzione di cancro e al potenziale sviluppo di difetti ereditari.

Poiché la dose efficace è 4.7 mSv quando viene somministrata l'attività massima raccomandata di 500 MBq, si prevede che questi eventi avversi si verifichino con una bassa probabilità.

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**

In caso di somministrazione di un sovradosaggio di radiazioni con Tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) esametazima, la dose assorbita dal paziente deve essere ridotta, quando possibile, aumentando l'eliminazione del radionuclide dal corpo tramite frequente minzione e defecazione. Può essere utile valutare la dose effettiva che è stata somministrata.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: radiofarmaci diagnostici, composti del Tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ )

Codice ATC: V09AA01 e V09HA02

#### Effetti farmacodinamici

Alle concentrazioni chimiche usate per le indagini diagnostiche, la soluzione di tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) esametazima non sembra avere alcuna attività farmacodinamica.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### **SPECT di perfusione cerebrale**

##### Distribuzione

Il complesso di  $\text{Tc-}^{99m}$  del principio attivo è neutro, lipofilo e di peso molecolare sufficientemente basso da consentirgli il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica. Viene rapidamente rimosso dal circolo dopo l'iniezione endovenosa.

##### Assorbimento

La captazione cerebrale raggiunge un picco massimo di 3,5-7% della dose iniettata entro un minuto dall'iniezione.

Nei due minuti successivi all'iniezione c'è un "wash-out" massimo pari al 15% circa dell'attività cerebrale, dopodiché c'è una minima perdita di attività nelle 24 ore successive, escludendo il decadimento fisico del  $\text{Tc-}^{99m}$ .

L'attività (non legata al tessuto cerebrale) è ampiamente distribuita in tutto il corpo, particolarmente a livello dei tessuti molli e muscolare.

##### Eliminazione

Circa il 20% della dose iniettata viene rimossa dal fegato immediatamente dopo l'iniezione ed escreta dal sistema epatobiliare.

Circa il 40% della dose iniettata viene escreta a livello renale tramite le urine nelle 48 ore successive all'iniezione con conseguente riduzione generale dell'attività di fondo presente nei tessuti molli e muscolare.

#### **Scintigrafia con leucociti marcati**

I leucociti marcati con  $\text{Tc-}^{99m}$  si distribuiscono tra pool marginale epatico (entro 5 minuti), splenico (entro circa 40 minuti) e il pool circolante (quest'ultimo rappresenta approssimativamente il 50% del pool leucocitario totale). Circa il 37% dei leucociti marcati si trovano nel pool circolante dopo 40 minuti dall'iniezione. L'attività del tecnezio- $^{99m}$  viene rilasciata lentamente dalle cellule ed escreta in parte per via renale e in parte per via epatica attraverso la cistifellea.

Ciò determina un aumento dell'attività a livello intestinale.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi tossicologici sui topi hanno dimostrato che con una singola iniezione EV di 2,5 mg/kg non sono stati osservati decessi o alterazioni patologiche. Fattore umano di sicurezza 1750.

Studi tossicologici sui topi hanno dimostrato che con una singola iniezione EV di 0,15 mg/kg non sono stati osservati decessi o alterazioni patologiche. Fattore umano di sicurezza 105. Non ci sono ulteriori dati preclinici rilevanti sulla sicurezza per l'utilizzo del prodotto secondo le indicazioni autorizzate.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Stagno (II) cloruro diidrato

Tetrasodio pirofosfato decaidrato

Azoto

## 6.2 Incompatibilità

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

## 6.3 Periodo di validità

12 mesi

Dopo radiomarcatura: 60 minuti

Non conservare sopra i 25°C dopo radiomarcatura

Non refrigerare o congelare

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura tra 2-8°C.

Non congelare. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggerli dalla luce

Per le condizioni di conservazione del prodotto radiomarcato vedere paragrafo 6.3.

La conservazione del radiofarmaco deve essere conforme alla normativa nazionale per i prodotti radioattivi.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il medicinale è fornito in un flaconcino da 8 ml di vetro borosilicato, Tipo I Ph.Eur., trasparente, incolore, sigillato con un tappo di gomma clorobutilica e chiusura in alluminio con capsula verde flip-off.

1 confezione contiene 3 flaconcini multidose

1 confezione contiene 6 flaconcini multidose

Confezione campione: 1 flaconcino multidose

Confezione multipla da 2 confezioni da 6 flaconcini multidose

Confezione multipla da 4 confezioni da 6 flaconcini multidose

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

### Avvertenze generali

I radiofarmaci devono essere ricevuti, utilizzati e somministrati esclusivamente da personale autorizzato in ambienti clinici designati. La ricezione, la conservazione, l'utilizzo, il trasferimento e lo smaltimento di questi prodotti sono soggetti alle normative e/o alle appropriate autorizzazioni emesse dalle organizzazioni ufficiali competenti.

I radiofarmaci devono essere preparati in un modo che soddisfa i requisiti sia di sicurezza delle radiazioni che di qualità farmaceutica. Devono essere adottate le appropriate precauzioni asettiche.

Il contenuto del flaconcino è inteso per l'uso esclusivamente nella preparazione di tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) esametazima e non deve essere somministrato direttamente al paziente senza averlo prima sottoposto alla procedura preparatoria.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del farmaco prima della somministrazione, vedere il paragrafo 12.

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

Il contenuto del kit prima della preparazione estemporanea non è radioattivo. Dopo l'aggiunta della ricostituzione con *Sodio Pertecnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ) Soluzione iniettabile, Ph. Eur.*, tuttavia, deve essere mantenuta la schermatura adeguata del preparato finale.

La somministrazione dei radiofarmaci crea rischi per altre persone derivati dalla radiazione esterna o dalla contaminazione dal versamento di urina, vomito, ecc. Devono essere perciò adottate le precauzioni protettive dalla radiazione in conformità ai regolamenti nazionali.

Le procedure di somministrazione devono essere eseguite in modo da ridurre al minimo sia il rischio di contaminazione del medicinale che l'irradiazione degli operatori.

E' obbligatoria un'adeguata schermatura.

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

Radiopharmacy Laboratory Ltd  
2040 Budaörs, Gyár st. 2  
(Budaörs Industrial and Technology Park  
Gutenberg st. 125)  
Ungheria

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

042496012 - " 500 MICROGAMMI KIT PER PREPARAZIONE  
RADIOFARMACEUTICA" 3 FLAONCINI IN VETRO MULTIDOSE  
042496024 - " 500 MICROGAMMI KIT PER PREPARAZIONE  
RADIOFARMACEUTICA" 6 FLAONCINI IN VETRO MULTIDOSE  
042496036 - " 500 MICROGAMMI KIT PER PREPARAZIONE  
RADIOFARMACEUTICA" 12 FLAONCINI IN VETRO MULTIDOSE  
042496048 - " 500 MICROGAMMI KIT PER PREPARAZIONE  
RADIOFARMACEUTICA" 24 FLAONCINI IN VETRO MULTIDOSE

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

03 Gennaio 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

17 Dicembre 2013

## 11. DOSIMETRIA

Il tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) è prodotto tramite un generatore ( $^{99}\text{MO}/^{99m}\text{Tc}$ ) e decade con l'emissione di radiazioni gamma con un'energia media di 140 keV e un'emivita di 6,02 ore per il tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ), che data la sua lunga emivita pari a  $2,13 \times 10^5$  anni, può essere considerato pressoché stabile.

### SPECT di perfusione cerebrale

I dati elencati di seguito provengono dall' ICRP 80

Organo	Dose assorbita in rapporto alla attività somministrata					
	Adulti	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno	Neonato
Surreni	0.0053	0.0067	0.0099	0.014	0.024	0.066
Parete Vescicale	0.023	0.028	0.033	0.033	0.056	0.15
Superficie ossea	0.0051	0.0064	0.0094	0.014	0.024	0.073
Cervello	0.0068	0.011	0.016	0.021	0.037	0.084
Mammella	0.00206	0.0024	0.0037	0.0056	0.0095	0.034



Colecisti	0.018	0.021	0.028	0.048	0.14	0.32
Tratto gastrointestinale						
Stomaco	0.0064	0.0085	0.012	0.019	0.036	0.14
Intestino tenue	0.012	0.015	0.024	0.036	0.065	0.21
Colon	0.017	0.022	0.035	0.055	0.1	0.29
prossimale	0.018	0.024	0.038	0.06	0.11	0.31
distale	0.015	0.019	0.031	0.048	0.09	0.27
Cuore	0.0037	0.0047	0.0067	0.0097	0.016	0.05
Reni	0.034	0.041	0.057	0.081	0.14	0.36
Fegato	0.0086	0.011	0.016	0.023	0.04	0.092
Polmoni	0.011	0.016	0.022	0.034	0.063	0.17
Muscoli	0.0028	0.0035	0.005	0.0073	0.013	0.045
Esofago	0.0026	0.0033	0.0047	0.0069	0.011	0.041
Ovaie	0.0066	0.0083	0.012	0.017	0.027	0.081
Pancreas	0.0051	0.0065	0.0097	0.014	0.023	0.069
Midollo osseo	0.0034	0.0041	0.0059	0.008	0.014	0.042
Pelle	0.0016	0.0019	0.0029	0.0045	0.0083	0.032
Milza	0.0043	0.0054	0.0082	0.012	0.02	0.059
Testicoli	0.0024	0.003	0.0044	0.0061	0.011	0.039
Timo	0.0026	0.0033	0.0047	0.0069	0.011	0.041
Tiroide	0.026	0.042	0.063	0.14	0.26	0.37
Utero	0.0066	0.0081	0.012	0.015	0.025	0.075
Altri organi	0.0032	0.004	0.006	0.0092	0.017	0.053
<b>Dose efficace [mSv/MBq]</b>	<b>0.0093</b>	<b>0.011</b>	<b>0.017</b>	<b>0.027</b>	<b>0.049</b>	<b>0.12</b>

La dose efficace è di 4,7 mSv/500 MBq (70 kg)

La dose efficace derivante dalla somministrazione di una attività massima raccomandata di 500 MBq di tecnezio (<sup>99m</sup>Tc) esametazima ad un adulto del peso di 70 kg è approssimativamente di 4,7 mSv.

Per un'attività somministrata di 500 MBq la dose tipica di radiazione verso il bersaglio cerebrale è di 3,4 mGy e la dose/dosi tipiche di radiazione verso organi critici come reni e tiroide sono rispettivamente di 34 mGy e 13 mGy

### Scintigrafia con leucociti marcati

I dati elencati di seguito provengono dall' ICRP 80:

Organo	Dose assorbita in rapporto alla attività somministrata [mGy/MBq]				
	Adulti	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Surreni	0.010	0.012	0.018	0.026	0.043
Parete Vescicale	0.0026	0.0035	0.0052	0.0078	0.014
Superficie ossea	0.016	0.021	0.034	0.061	0.15
Cervello	0.0023	0.0029	0.0044	0.0070	0.013
Mammella	0.0024	0.0029	0.0049	0.076	0.013
Colecisti	0.0084	0.010	0.016	0.025	0.036

Tratto gastroenterico:					
Stomaco	0.0081	0.0096	0.014	0.020	0.032
Intestino tenue	0.0046	0.0057	0.0087	0.013	0.021
Colon	0.0043	0.0054	0.0084	0.012	0.021
prossimale	0.0047	0.0059	0.0093	0.014	0.023
distale	0.0037	0.0048	0.0073	0.010	0.018
Cuore	0.0094	0.012	0.017	0.025	0.044
Reni	0.012	0.014	0.022	0.032	0.054
Fegato	0.020	0.026	0.038	0.054	0.097
Polmoni	0.0078	0.0099	0.015	0.023	0.041
Muscoli	0.0033	0.0041	0.0060	0.0089	0.016
Esofago	0.0035	0.0042	0.0058	0.0086	0.015
Ovaie	0.0039	0.0050	0.072	0.011	0.018
Pancreas	0.013	0.016	0.023	0.034	0.053
Midollo osseo	0.023	0.025	0.040	0.071	0.14
Pelle	0.0018	0.0021	0.0034	0.0055	0.010
Milza	0.15	0.21	0.31	0.48	0.85
Testicoli	0.0016	0.0021	0.0032	0.0051	0.0092
Timo	0.0035	0.0042	0.0058	0.0086	0.015
Tiroide	0.0029	0.0037	0.0058	0.0093	0.017
Utero	0.0034	0.0043	0.0065	0.0097	0.016
Altri organi	0.0034	0.0042	0.0063	0.0095	0.016
<b>Dose efficace [mSv/MBq]</b>	<b>0.011</b>	<b>0.014</b>	<b>0.022</b>	<b>0.034</b>	<b>0.062</b>

La dose efficace derivante dalla somministrazione di una attività massima raccomandata di 200 MBq di tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) esametazima ad un adulto del peso di 70 kg è approssimativamente di 2,2 mSv.

Per un'attività somministrata di 200 MBq la dose/dosi tipiche di radiazione verso organo/i critici come milza e midollo osseo sono rispettivamente di 30 mGy e 4,6 mGy.

## 12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Per la manipolazione del materiale radioattivo seguire le normali precauzioni di sicurezza e mantenere condizioni asettiche al fine di conservare la sterilità del contenuto del flaconcino.

### Precauzioni relative alla marcatura dei leucociti

Durante la procedura di marcatura, il sangue e componenti sanguigni provenienti dal paziente, che potrebbero essere potenzialmente infetti da patogeni, devono essere manipolati. Devono essere indossati guanti impermeabili durante tutta la procedura per prevenire la contaminazione dell'operatore che esegue la marcatura. Si deve assumere particolare cautela nel maneggiare gli aghi.

Poiché i leuciti marcati con tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) esametazima devono essere reiniettati al paziente, per la procedura di marcatura sono necessarie rigorose condizioni asettiche. A tal fine, devono essere usati unicamente reagenti sterile e contenitori di plastica monouso, e indossati guanti sterili, cuffia e maschera. Di solito la marcatura dei leucociti viene eseguita in una cappa a flusso laminare o cella isolatrice, installati secondo la normativa locale.

La marcatura simultanea di leucociti da più pazienti è sconsigliata per evitare possibili contaminazioni crociate.

La marcatura di leucociti da diversi pazienti deve essere effettuata in luoghi fisicamente separati a meno che non vengano utilizzati dispositivi chiusi. In ogni momento deve essere garantita la corretta identificazione dei prodotti del sangue del paziente.

Tutte le siringhe, tubi e qualsiasi materiale a contatto con componenti del sangue del paziente devono essere chiaramente etichettati con il nome del paziente, codice a barre e/o codice colore.

Durante la marcatura dei leucociti con tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) esametazima ci si deve curare che i leucociti non siano danneggiati, in quanto questo comporterebbe perdita di radioattività dalle cellule, adesione dei leucociti marcati all'endotelio vascolare (soprattutto nel microcircolo dei polmoni) e perdita di motilità. Per evitare la degradazione del radiofarmaco e il danno radioattivo alle cellule marcate, i leucociti marcati con tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) esametazima devono essere reiniettati il prima possibile e comunque non oltre 1 ora dopo la marcatura.

### **Procedura per la preparazione di tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) esametazima per iniezione endovenosa o per marcatura *in vitro* dei leucociti**

Operare attraverso tecnica asettica. I prelievi devono essere effettuati in condizioni asettiche. I flaconcini non devono essere aperti dopo aver disinfettato il tappo, la soluzione deve essere prelevata attraverso il tappo usando una siringa monodose dotata di idonei schermi protettivi e un ago monouso sterile o utilizzando un sistema automatico approvato.

Se l'integrità di questo flaconcino è compromessa, il prodotto non deve essere usato.

- 1) Porre il flaconcino in un contenitore schermato e disinfettare il tappo con l'apposito tampone fornito.
- 2) Con una siringa da 10 ml iniettare nel flaconcino schermato 5ml di eluato sterile di un generatore di Tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) (vedere note a-f). Prima di ritirare la siringa dal flaconcino aspirare 5 ml di gas dallo spazio sovrastante la soluzione in modo da normalizzare la pressione nel flaconcino. Agitare il flaconcino schermato per 10 secondi così da dissolvere completamente la polvere.
- 3) Dosare l'attività totale e calcolare il volume da iniettare o da utilizzare per la marcatura *in vitro* dei leucociti marcati con tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ).
- 4) Compilare l'etichetta fornita ed attaccarla al flaconcino.
- 5) Utilizzare al massimo entro 60 minuti dalla ricostituzione. Smaltire il materiale non utilizzato.

### **Note**

- a) Per ottenere la massima purezza radiochimica ricostituire con l'eluato di un generatore di tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) appena eluito.
- b) Non utilizzare un eluato più vecchio di 2 ore. Il generatore deve essere eluito nelle 24 ore precedenti.
- c) Al flaconcino possono essere aggiunti 0,37-2.2 GBq (10-60 mCi) di tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ).
- d) Prima della ricostituzione l'eluato del generatore può essere corretto per ottenere l'esatta concentrazione radioattiva (0,37-2,2GBq in 5ml) diluendolo con soluzione fisiologica.
- e) Deve essere utilizzato pertecnetato conforme alle specifiche prescritte dalle monografie sul Sodio Pertecnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ) Iniettabile di USP e BP/Ph. Eur.
- f) Il pH del preparato iniezione/agente marcato è compreso nell'intervallo tra 7,0-10,0.

### **Procedura per la separazione dei leucociti e successiva marcatura *in vitro* con $^{99m}\text{Tc}$ ExametaScan:**

Operare attraverso tecnica asettica.

- 1) Porre 9 ml di acido-citrato-destrosio (ACD) (vedere nota a) in 2 siringhe di plastica da 60 ml non eparinizzate.

- 2) Prelevare con ogni siringa 51ml di sangue al paziente utilizzando un set di aghi Butterfly 19G. Chiudere le siringhe in modo sterile.
- 3) Porre 2 ml di agente sedimentante (vedere nota b) in ciascuno dei 5 contenitori universali o tubi.
- 4) Senza associare un ago alle siringhe aggiungere in ognuna delle 5 provette universali contenenti l'agente sedimentante 20 ml del sangue. Porre in un contenitore analogo, privo di agente sedimentante, i rimanenti 20 ml di sangue.

Per evitare la formazione di bolle e schiuma agitare delicatamente il sangue lungo i lati del tubo.

- 5) Mescolare il sangue e l'agente sedimentante con un leggero capovolgimento. Rimuovere il tappo dalla provetta universale eliminare la bolla formata nella parte superiore usando un ago sterile. Riposizionare il tappo e lasciar riposare le provette per 30-60 minuti affinché possa avvenire la sedimentazione degli eritrociti. Il tempo necessario per la sedimentazione eritrocitaria dipende dalle condizioni del paziente. Come regola generale il processo può considerarsi completo quando gli eritrociti sedimentati rappresentano circa metà del volume ematico totale.
- 6) Nel frattempo centrifugare la provetta con 20 ml di sangue senza agente sedimentante a 2000 g per 10 minuti. Al fine di ottenere un supernatante libero da cellule plasma (CFP) contenente acido-citrato-destrosio (ACD) da utilizzare a temperatura ambiente come medium per la marcatura cellulare e la reiniezione.
- 7) Quando una sufficiente sedimentazione dei globuli rossi ha avuto luogo (vedere 5) trasferire con cautela aliquote da 15 ml di supernatante di colore giallo paglierino opaco in provette pulite universali. Evitare accuratamente la contaminazione con gli eritrociti sedimentati. Il supernatante è ricco di leucociti e piastrine (LRPRP). Non usare aghi su siringhe da campionamento per evitare inutili danni alle cellule.
- 8) Centrifugare LRPRP a 150 g per 5 minuti per ottenere un supernatante contenente piastrine (PRP) e un pellet di leucociti misti.
- 9) Rimuovere la maggior quantità possibile del PRP e trasferirlo in provette pulite universali. E centrifugare ulteriormente a 2000 g per 10 minuti per ottenere più supernatante CFP contenente l'agente sedimentante. Questo verrà utilizzato per lavare le cellule dopo la marcatura.
- 10) Nel frattempo risospendere il pellet di leucociti misti agitando e maneggiando molto delicatamente le provette universali. Utilizzando una siringa senza ago riunire il pool di cellule in un'unica provetta e, utilizzando la stessa siringa, aggiungere 1 ml di plasma privo di cellule contenenti acido-citrato-destrosio (da punto 6) e risospendere agitando delicatamente.
- 11) Ricostituire un flaconcino di ExametaScan con 5 ml di eluato del generatore di Tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) contenente approssimativamente 500MBq (13,5 mCi) di  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  (secondo la procedura descritta sopra).
- 12) Immediatamente dopo la ricostituzione aggiungere 4 ml della soluzione risultante di tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) esametazima al pellet di leucociti misti sospesi nel supernatante libero da cellule (CFP) (da punto 10).
- 13) Mescolare delicatamente per roteazione e incubare a temperatura ambiente per 10 minuti.
- 14) Se richiesto, verificare immediatamente per mezzo di cromatografia la purezza radiochimica del tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) esametazima, come di seguito indicato.
- 15) Terminata l'incubazione aggiungere delicatamente alle cellule 10 ml di CFP contenente agente sedimentante (da punto 9) per bloccare la reazione di marcatura. Mischiare delicatamente le cellule per inversione.
- 16) Centrifugare a 150 g per 5 minuti.

- 17) Rimuovere e conservare tutto il supernatante.  
E' importante che tutto il supernatante contenente tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) esametazima non legato venga rimosso a questo stadio. Ciò può essere ottenuto agevolmente usando una siringa con ago ad ampio foro (19G).
- 18) Risospendere delicatamente la preparazione di leucociti misti marcati con tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) in 5-10 ml di supernatante libero da cellule contenente acido-citrato-destrosio (da punto 6). Mescolare delicatamente per roteazione.
- 19) Misurare la radioattività nelle cellule e nel supernatante (da punto 17). Calcolare l'efficienza di marcatura (LE) che è l'attività cellulare espressa come percentuale della somma dell'attività cellulare e dell'attività del supernatante.  
La resa di marcatura dipende dalla conta leucocitaria del paziente ed è funzione del volume del campione di sangue iniziale. Utilizzando i volumi indicati (da punto 2) la resa di marcatura attesa dovrebbe essere circa del 55%.
- 20) Trasferire accuratamente le cellule marcate in una siringa di plastica non eparinizzata senza uso di ago e chiuderla con un mozzo sterile. Misurare la radioattività.
- 21) Le cellule marcate sono ora pronte per essere reiniettate. Ciò deve essere eseguito senza ritardo.

**Note:**

- a) L'acido-citrato-destrosio (ACD) deve essere preparato come segue:  
NIH formula A. Per 1 litro aggiungere 22 g di trisodio citrato, 8 g di acido citrico, 22,4 g di destrosio e portare ad 1 litro con acqua per preparazioni iniettabili. Il prodotto deve essere preparato in condizioni asettiche. Sono inoltre disponibili preparazioni commerciali del prodotto. Il prodotto deve essere conservato secondo le raccomandazioni del produttore e deve essere utilizzato fino alla data di scadenza indicata dallo stesso.
- b) l'idrossietilamido al 6 % deve essere preparato in condizioni asettiche.  
Sono inoltre disponibili preparazioni commerciali del prodotto. Il prodotto deve essere conservato secondo le raccomandazioni del produttore e deve essere utilizzato fino alla data di scadenza indicata dallo stesso.

**Controllo di qualità**

1. Valutazione della purezza radiochimica del  $^{99m}\text{Tc}$  – ExametaScan (Metodo 1)

**Metodo 1**

**Valutazione della purezza radiochimica**

Nel preparato iniettabile di esametazima possono essere presenti 3 potenziali impurezze radiochimiche: un complesso secondario di ( $^{99m}\text{Tc}$ ) esametazima, pertecnetato libero, ( $^{99m}\text{Tc}$ ) tecnezio-idrolizzato-ridotto. Per la determinazione della purezza radiochimica del composto iniettabile è necessaria la combinazione di due sistemi cromatografici.

Campioni di sostanza da 5  $\mu\text{l}$  vengono posti con un ago approssimativamente a 2,5cm dall'estremità di 2 strisce ITLC/SG (2.5 cm x 20 cm). Porre immediatamente le strisce nelle vasche per cromatografia ascendente, una contenente butan-2-one e l'altra una soluzione acquosa di sodio cloruro 0.9% (1 cm di solvente fresco di profondità). Dopo un'eluizione di 15 cm le strisce vengono rimosse, vengono segnati i fronti del solvente e vengono asciugate, la distribuzione dell'attività viene determinata utilizzando un'apposita apparecchiatura.

**Interpretazione dei cromatogrammi**

**Sistema 1** (ITLC: butan-2-one (metiletilchetone))

Il complesso secondario  $^{99m}\text{Tc}$ -esametazima e il Tecnezio-idrolizzato-ridotto rimangono all'origine. Il complesso lipofilo  $^{99m}\text{Tc}$ -esametazima e il pertecnetato migrano a Rf 0.8-1.0.

**Sistema 2** (ITLC: 0.9% sodio cloruro)

Il complesso lipofilo  $^{99m}\text{Tc}$ -esametazima, il complesso secondario  $^{99m}\text{Tc}$ -esametazima e il tecnecio-idrolizzato-ridotto rimangono all'origine.

Il pertecnetato migra a  $R_f$  0.8 -1.0.

1) Calcolare la percentuale di attività della somma del complesso secondario ( $^{99m}\text{Tc}$ ) esametazima e del ( $^{99m}\text{Tc}$ ) tecnecio idrolizzato ridotto dal Sistema 1 (A%).  
Calcolare la percentuale di attività del pertecnetato dal sistema 2 (B%).

2) La purezza radiochimica (percentuale del complesso lipofilo  $^{99m}\text{Tc}$ -esametazima) è data da :

$100-(A\% +B\%)$  dove:

A% rappresenta il livello di complesso secondario  $^{99m}\text{Tc}$ -esametazima più il livello di ( $^{99m}\text{Tc}$ ) tecnecio-idrolizzato-ridotto

B% rappresenta il livello di pertecnetato

Si prevede che la purezza radiochimica sia almeno dell'80% a patto che i campioni vengano prelevati e analizzati entro 60 minuti dalla ricostituzione.