

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mibispect 1 mg kit per preparazione radiofarmaceutica

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene 1 mg di

[tetrakis (1-isocianuro-2-metossi-2-metilpropil) rame (I)] tetrafluoroborato Il radionuclide non fa parte del kit.

Eccipiente con effetti noti:

Sodio 0,009 mmol (0,2 mg) per flaconcino.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Kit per preparazione radiofarmaceutica.

Il prodotto è una polvere liofilizzata bianca.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico. Indicato negli adulti. Per la popolazione pediatrica vedere il paragrafo 4.2.

Dopo marcatura con soluzione di sodio pertecnetato (^{99m}Tc), la soluzione di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi ottenuta è indicata per:

- Scintigrafia miocardica perfusionale per la rilevazione e localizzazione di malattia coronarica (angina pectoris e infarto miocardico)
- Determinazione della funzione ventricolare globale. Tecnica del primo passaggio per la determinazione della frazione di eiezione e/o ECG-triggered, gated-SPECT per la valutazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra, volumi e movimento regionale di parete.
- Mammoscintigrafia per la rilevazione di sospetto cancro della mammella, quando la mammografia è dubbia, inadeguata o imprecisa.
- Localizzazione di tessuto paratiroideo iperfunzionante nei pazienti con malattia ricorrente o persistente nell'iperparatiroidismo sia primario che secondario e nei pazienti con iperparatiroidismo primario per i quali è programmato un primo intervento chirurgico sulle paratiroidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e popolazione anziana

La posologia può variare in base alle caratteristiche della gamma camera e alle modalità di ricostruzione. L'iniezione di attività superiori a quanto previsto dai LDR (Livelli Diagnostici di Riferimento) locali deve essere giustificata.

L'intervallo di attività raccomandato per la somministrazione endovenosa in un paziente adulto di peso medio (70 kg) è il seguente:

Diagnosi di ridotta perfusione coronarica e infarto del miocardio

400-900 MBq

L'intervallo di attività raccomandato per la diagnosi di patologia ischemica del miocardio secondo la linea guida europea è

- Protocollo di due giorni 600 - 900 MBq/studio.

- Protocollo di un giorno 400 - 500 MBq per la prima iniezione, per la seconda iniezione la dose sarà triplicata.

In totale non devono essere somministrati più di 2.000 MBq nel protocollo *one-day* e più di 1.800 MBq nel protocollo *two-days*. Nel protocollo *one-day*, le due iniezioni (sotto sforzo e a riposo) devono essere effettuate a distanza di almeno due ore l'una dall'altra, ma possono essere somministrate in qualsiasi ordine. Dopo l'iniezione sotto sforzo, deve essere incoraggiato l'esercizio fisico per un altro minuto (se possibile).

Per la diagnosi di infarto del miocardio è solitamente sufficiente un'iniezione a riposo.

Per la diagnosi di patologia ischemica del miocardio sono necessarie due iniezioni (sotto sforzo e a riposo) per differenziare la riduzione di captazione miocardica transitoria da quella persistente.

Valutazione della funzione ventricolare globale

600-800 MBq iniettati in bolo.

Mammoscintigrafia

700-1000 MBq iniettati in bolo solitamente nel braccio controlaterale alla lesione.

Localizzazione di tessuto paratiroideo iperfunzionante

200-700 MBq iniettati in bolo. L'attività tipica è compresa tra 500 e 700 MBq.

La posologia può variare in base alle caratteristiche della gamma camera e alle modalità di ricostruzione. L'iniezione di attività superiori a quanto previsto dai LDR (Livelli Diagnostici di Riferimento) locali deve essere giustificata.

Compromissione renale

È necessario valutare attentamente l'attività da somministrare poiché in questi pazienti è possibile un aumento dell'esposizione alle radiazioni.

Compromissione epatica

In generale, occorre valutare con attenzione l'attività da somministrare ai pazienti con funzionalità epatica ridotta iniziando, di norma, con le dosi al limite inferiore dell'intervallo posologico.

Popolazione pediatrica

L'uso nei bambini e negli adolescenti deve essere attentamente considerato, sulla base delle necessità cliniche e della valutazione del rapporto rischio/beneficio in questo gruppo di pazienti. Le attività da somministrare ai bambini e agli adolescenti possono essere calcolate in accordo con le raccomandazioni della scheda di dosaggio pediatrico della European Association of Nuclear Medicine (EANM); l'attività da somministrare ai bambini e agli adolescenti può essere calcolata moltiplicando un'attività basale (a scopo di calcolo) per il fattore di moltiplicazione dipendente dal peso illustrato nella tabella seguente.

$A[\text{MBq}]_{\text{somministrata}} = \text{attività basale} \times \text{fattore di moltiplicazione}$

L'attività basale è pari a 63 MBq come agente per la diagnostica antitumorale. Per l'imaging cardiaco, le attività basali minima e massima sono pari rispettivamente a 42 e a 63 MBq per la scansione cardiaca con protocollo *two-days* sia a riposo che sotto sforzo. Per il protocollo di imaging cardiaco *one-day*, l'attività basale è pari a 28 MBq a riposo e a 84 MBq sotto sforzo.

L'attività minima per tutti gli studi di imaging è pari a 80 MBq.

Peso [kg]	Fattore di moltiplicazione	Peso [kg]	Fattore di moltiplicazione	Peso [kg]	Fattore di moltiplicazione
	e		e		e

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

Metodo di somministrazione

Per uso endovenoso.

A causa dei possibili danni tissutali, l'iniezione extravasale di questo prodotto radioattivo deve essere strettamente evitata.

Per uso multidoso.

Precauzioni da prendere prima della manipolazione o della 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 delle immagini

Imaging cardiaco

L'acquisizione delle immagini deve iniziare approssimativamente 30 - 60 minuti dopo l'iniezione, in modo da favorire la clearance epatobiliare. Un intervallo maggiore può essere necessario per l'acquisizione di immagini a riposo e per le immagini sotto sforzo con soli vasodilatatori per via del rischio di una maggiore attività sottodiaframmatica dovuta al tecnezio (^{99m}Tc). Non vi sono evidenze di modifiche significative della concentrazione o ridistribuzione miocardica del radiofarmaco, pertanto, è possibile ottenere immagini fino a 6 ore dopo l'iniezione. Il test può essere effettuato nell'ambito di un protocollo *one-day* o *two-days*.

Si deve effettuare preferibilmente l'acquisizione tomografica delle immagini (SPECT) con o senza sincronizzazione con l'elettrocardiogramma (ECG-gated).

Mammoscintigrafia

L'inizio ottimale per l'acquisizione delle immagini del tessuto mammario è 5-10 minuti dopo l'iniezione, con la paziente in posizione prona e la mammella in posizione pendente. Il prodotto viene somministrato in una vena del braccio controlaterale alla mammella con la sospetta anomalia. Se il problema è bilaterale, l'iniezione deve idealmente essere effettuata in una vena dorsale del piede.

Gamma camera convenzionale

La paziente deve essere riposizionata in modo tale che la mammella controlaterale sia pendente e si deve acquisire un'immagine laterale di quest'ultima. Infine, è possibile acquisire un'immagine anteriore supina posizionando le braccia della paziente dietro il capo.

Rilevatore dedicato all'imaging mammario

Nel caso in cui venga utilizzato un rilevatore dedicato all'imaging mammario, deve essere seguito un protocollo specifico per l'apparecchio al fine di ottenere la migliore immagine possibile.

Imaging paratiroideo

L'acquisizione delle immagini del tessuto paratiroideo dipende dal protocollo scelto. Le tecniche più utilizzate sono quella di sottrazione e/o in doppia fase, che possono essere effettuate insieme.

Con la tecnica di sottrazione, per l'imaging della ghiandola tiroidea possono essere usati sia sodio ioduro (^{123}I) che sodio pertecnetato ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) poiché questi radiofarmaci vengono intrappolati dal tessuto tiroideo funzionante. Questa immagine viene sottratta dall'immagine ottenuta con tecnezio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi e il tessuto paratiroideo iperfunzionante resta visibile dopo la sottrazione.

Quando si usa sodio ioduro (^{123}I), vengono somministrati per via orale da 10 a 20 MBq. Quattro ore dopo la somministrazione si possono ottenere le immagini del collo e del torace. Dopo l'acquisizione delle immagini con sodio ioduro (^{123}I), vengono iniettati da 200 a 700 MBq di tecnezio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi e le immagini vengono acquisite 10 minuti dopo l'iniezione mediante una doppia acquisizione, con 2 picchi di energia gamma (140 keV per il tecnezio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) e 159 keV per lo iodio (^{123}I)).

Quando viene usato il sodio pertecnetato ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), vengono iniettati 40-150 MBq e le immagini di collo e torace vengono acquisite 30 minuti dopo. Vengono successivamente iniettati da 200 a 700 MBq di tecnezio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi e una seconda acquisizione delle immagini è effettuata 10 minuti dopo.

Se si utilizza la tecnica in doppia fase, si iniettano da 400 a 700 MBq di tecnezio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi e si acquisiscono le prime immagini del collo e del mediastino dopo 10 minuti. Dopo un periodo di *wash-out* di 1 - 2 ore, si acquisiscono nuovamente immagini del collo e del mediastino.

L'acquisizione delle immagini planari può essere integrata dalla SPECT o SPECT/TC precoce e tardiva.

4.3 Controindicazioni

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

Negli esami di scintigrafia miocardica eseguiti sotto sforzo, devono essere tenute in considerazione le controindicazioni generali legate all'induzione dello sforzo ergometrico o lo stimolo farmacologico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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 alle radiazioni deve essere giustificata in rapporto al possibile beneficio. L'attività somministrata deve in ogni caso essere la più bassa ragionevolmente raggiungibile per ottenere le informazioni diagnostiche richieste.

Compromissione renale o epatica

In questi pazienti è necessario valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio poiché è possibile un aumento dell'esposizione alle radiazioni (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

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

È richiesta un'attenta valutazione delle indicazioni dal momento che la dose efficace per MBq/ è più elevata che negli adulti (vedere paragrafo 11).

Preparazione del paziente

Il paziente deve essere ben idratato prima dell'inizio dell'esame e incoraggiato a urinare il più spesso possibile durante le prime ore successive l'esame, in maniera tale da ridurre l'esposizione alle radiazioni.

Imaging cardiaco

Se possibile, i pazienti devono digiunare per almeno quattro ore prima dell'indagine. Si raccomanda che i pazienti consumino un pasto leggermente grasso o bevano uno o due bicchieri di latte dopo ciascuna iniezione, prima dell'acquisizione delle immagini. Ciò favorirà la rapida clearance epatobiliare del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi, con conseguente minore attività epatica nell'immagine.

Interpretazione delle immagini ottenute con tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi

Interpretazione della mammoscintigrafia

Le lesioni mammarie con diametro inferiore a 1cm possono non essere sempre rilevate tramite mammoscintigrafia, in quanto la sensibilità del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi per la rilevazione di tali lesioni è bassa. Un referto negativo non esclude la presenza di una neoplasia mammaria maligna, in particolare in caso di lesioni dalle dimensioni così ridotte.

Dopo la procedura

Limitare il rapporto stretto con lattanti e donne in stato di gravidanza per le prime 24 ore successive all'iniezione.

Avvertenze specifiche

Negli esami di scintigrafia miocardica eseguiti sotto sforzo, devono essere tenute in considerazione le controindicazioni generali legate all'induzione dello sforzo ergometrico o lo stimolo farmacologico.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, tale da poter essere considerato 'essenzialmente privo di sodio'.

Per le precauzioni relative ai rischi ambientali, vedere paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I medicinali che influiscono sulla funzione miocardica e/o sul flusso ematico possono causare risultati falsi negativi nella diagnosi dell'arteriopatia coronarica. In particolare, i betabloccanti e i calcio antagonisti riducono il consumo di ossigeno e quindi influenzano anche la perfusione; inoltre i betabloccanti inibiscono l'aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna sotto sforzo. Pertanto, nell'interpretazione dei referti scintigrafici, si deve tenere in considerazione la terapia concomitante. Devono essere seguite le raccomandazioni delle linee guida applicabili ai test da stress ergometrico o farmacologico.

Quando viene usata la tecnica di sottrazione per l'acquisizione di immagini del tessuto paratiroideo iperfunzionante, l'uso recente di mezzo di contrasto radiologico contenente iodio, di medicinali per il trattamento dell'iper- o ipotiroidismo o di molti altri medicinali, è probabile che riduca la qualità delle immagini tiroidee fino a rendere impossibile la sottrazione. Per un elenco completo dei medicinali che potrebbero interagire, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del sodio ioduro (^{123}I) o del sodio pertecnetato (^{99m}Tc).

Popolazione pediatrica

Studi d'interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Quando è prevista la somministrazione di radiofarmaci, a donne potenzialmente fertili, è importante determinare se essa sia o meno in gravidanza. Ove non sia provato il contrario, qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in stato di gravidanza. In caso di dubbi riguardo ad una possibile gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo mestruale è molto irregolare, ecc.), devono essere proposte alla paziente tecniche alternative che non utilizzino radiazioni ionizzanti (se disponibili).

Gravidanza

Le procedure con radionuclidi condotte sulle donne in gravidanza comportano una dose di radiazioni anche a carico del feto. Durante la gravidanza, vanno quindi condotte solo le indagini indispensabili, e quando il beneficio atteso supera il rischio a cui possono incorrere la madre e il feto.

Allattamento

Prima di somministrare radiofarmaci ad una donna che allatta si deve prendere in considerazione la possibilità di posticipare l'indagine fino al termine dell'allattamento e deve essere verificato che sia stato scelto il radiofarmaco più appropriato, tenendo in considerazione la secrezione di attività nel latte materno.

Se la somministrazione è ritenuta necessaria, l'allattamento al seno deve essere sospeso per 24 ore ed il latte prodotto deve essere eliminato.

Nelle prime 24 ore dopo l'iniezione, i contatti ravvicinati con i lattanti devono essere limitati.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità.

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

Mibispect non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nella tabella seguente sono riportate le frequenze utilizzate nel presente paragrafo:

Molto comune ($\geq 1/10$)
Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Modo raro ($< 1/10.000$)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: gravi reazioni di ipersensibilità quali dispnea, ipotensione, bradicardia, astenia e vomito (generalmente entro due ore dalla somministrazione), angioedema. Altre reazioni di ipersensibilità (reazioni allergiche a carico di cute e mucose con esantema (prurito, orticaria, edema), vasodilatazione).

Molto raro: altre reazioni di ipersensibilità sono state descritte in pazienti predisposti.

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: cefalea

Raro: convulsioni (poco dopo la somministrazione), sincope.

Patologie cardiache:

Non comune: dolore toracico/angina pectoris, ECG anomalo.

Raro: aritmia.

Patologie gastrointestinali:

Non comune: nausea.

Raro: dolore addominale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: reazioni locali in corrispondenza della sede di iniezione, ipoestesia e parestesia, rossore.

Non nota: eritema multiforme.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: immediatamente dopo l'iniezione si può verificare la comparsa di sapore metallico o amaro, parzialmente associato a secchezza della bocca e alterazioni dell'olfatto.

Raro: febbre, affaticamento, capogiri, dolore transitorio simile a quello artritico, dispepsia.

Altri disturbi:

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti è correlata all'induzione di tumori e al potenziale sviluppo di difetti ereditari. Dal momento che la dose efficace è di 16,4 mSv quando è somministrata l'attività massima raccomandata di 2.000 MBq (500 MBq a riposo e 1.500 MBq sotto sforzo) nel protocollo *one-day*, ci si aspetta che tali reazioni avverse si verifichino con 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: Agenzia Italiana del Farmaco

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

4.9 Sovradosaggio

In caso di somministrazione di un sovradosaggio di radiazioni con il tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi, la dose assorbita dal paziente deve essere ridotta, ove possibile, incrementando l'eliminazione del radionuclide dall'organismo tramite frequente minzione e defecazione. Può essere utile stimare la dose efficace che è stata applicata.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: radiofarmaci diagnostici, composti di tecnezio (^{99m}Tc)

Codice ATC: V 09G A01

Effetti farmacodinamici

Alle concentrazioni chimiche utilizzate nelle procedure diagnostiche, la soluzione di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi non sembra esercitare alcuna attività farmacodinamica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo ricostituzione con sodio pertecnetato (^{99m}Tc), si forma il seguente complesso del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi:

$[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$ Dove: MIBI = 2-metossi-isobutilisonitrile

Biodistribuzione

Il tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi si distribuisce rapidamente dal sangue ai tessuti: 5 minuti dopo l'iniezione, solo l'8% circa della dose iniettata è ancora nel pool ematico. Nella distribuzione fisiologica, una concentrazione evidente di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi può essere osservata in vivo in diversi organi. In particolare, una captazione normale del tracciante è evidente nelle ghiandole salivari, tiroide, miocardio, fegato, colecisti, intestino tenue e crasso, reni, vescica, plesso coroidale e muscoli scheletrici, occasionalmente nei capezzoli. Una captazione lieve e omogenea nelle mammelle o nelle ascelle è normale.

Scintigrafia miocardica di perfusione

Il tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi è un complesso cationico che diffonde passivamente attraverso la membrana capillare e cellulare. All'interno della cellula si localizza nei mitocondri, dove viene intrappolato, e la ritenzione si basa sui mitocondri intatti, rispecchiando i miociti vitali. Dopo iniezione endovenosa, viene distribuito all'interno del miocardio in base alla perfusione e alla vitalità del miocardio stesso. La captazione miocardica, dipendente dal flusso coronarico, è l'1,5% della dose iniettata sotto sforzo e l'1,2% della dose iniettata a riposo. Tuttavia, le cellule irreversibilmente danneggiate non captano il tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi. Il livello di estrazione miocardica è ridotto dall'ipossia. La redistribuzione è molto limitata per cui sono necessarie iniezioni distinte per gli studi sotto sforzo e a riposo.

Mammoscintigrafia

La captazione tissutale del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi dipende principalmente dalla vascolarizzazione, che è generalmente aumentata nel tessuto tumorale. Il tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi si accumula in varie neoplasie e più marcatamente nei mitocondri. La sua captazione è correlata all'aumento del metabolismo energia-dipendente e della proliferazione cellulare. Il suo accumulo nelle cellule è ridotto quando le proteine di resistenza multifarmaco sono sovraesprese.

Imaging paratiroideo di tessuto iperfunzionante

Il tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi si localizza nel tessuto paratiroideo e nel tessuto tiroideo funzionante ma solitamente viene eliminato dal tessuto tiroideo normale più rapidamente che dal tessuto paratiroideo anormale.

Eliminazione

L'eliminazione del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi avviene principalmente attraverso i reni e il sistema epatobiliare. L'attività del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi derivante dalla colecisti compare nell'intestino

entro un'ora dopo l'iniezione. Approssimativamente il 27% della dose iniettata è eliminato per via renale dopo 24 ore e approssimativamente il 33% della dose iniettata è eliminato con le feci in 48 ore. La farmacocinetica nei pazienti con compromissione renale o epatica non è stata caratterizzata.

Emivita

L'emivita biologica miocardica del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi è approssimativamente di 7 ore a riposo e sotto sforzo. L'emivita effettiva (comprendente le emivite biologica e fisica) è di circa 3 ore per il cuore e di circa 30 minuti per il fegato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità acuta endovenosa nel topo, nel ratto e nel cane, la dose più bassa del kit ricostituito che abbia provocato un qualsiasi decesso è stata di 7 mg/kg (espressa in contenuto in $\text{Cu}(\text{MIBI})_4\text{BF}_4$) nei ratti femmina. Ciò corrisponde a 500 volte la massima dose nell'uomo (MHD) di 0,014 mg/kg negli adulti (70 kg). Non sono stati osservati effetti nel ratto e nel cane in seguito al trattamento con dosi del kit ricostituito di 0,42 mg/kg (30 volte MHD) e 0,07 mg/kg (5 volte MHD), rispettivamente, per 28 giorni. Dopo somministrazione di dosi ripetute, i primi sintomi di tossicità si sono manifestati durante la somministrazione di 150 volte la dose giornaliera per 28 giorni.

La somministrazione extravascolare negli animali ha indotto infiammazione acuta con edema ed emorragie in corrispondenza della sede di iniezione.

Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva.

$\text{Cu}(\text{MIBI})_4\text{BF}_4$ non ha mostrato attività genotossica nei test di Ames, CHO/HPRT e sister chromatid exchange. A concentrazioni citotossiche, è stato osservato un aumento di aberrazioni cromosomiche nel test in vitro con linfociti umani. Non è stata osservata attività genotossica nel test del micronucleo in vivo nel topo con 9 mg/kg. Non sono stati condotti studi per determinare il potenziale carcinogenico del kit per preparazione radiofarmaceutica.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Stagno (II) cloruro diidrato

L cisteina cloridrato monoidrato

Sodio citrato diidrato

D-mannitolo

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

1 anno

Dopo la radiomarcatura: La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 12 ore. Non conservare a temperatura superiore ai 25° C dopo la radiomarcatura.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/radiomarcatura/diluizione non precluda il rischio di contaminazione microbiologica, il prodotto deve essere usato immediatamente.

Se non è utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2-8°C).

Durante il trasporto (per non più di 7 giorni) fino a 35°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la radiomarcatura, vedere paragrafo 6.3.

La conservazione dei radiofarmaci deve avvenire nel rispetto delle disposizioni nazionali sui materiali radioattivi.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro (tipo I) da 10 mL con tappo in gomma clorobutilica e capsula di chiusura in alluminio.

I flaconcini sono confezionati in scatole di cartone da 3 o 6 unità.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Avvertenze generali

I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati esclusivamente da personale autorizzato in strutture cliniche appositamente designate. Il ricevimento, la conservazione, l'uso, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti alle normative e/o alle appropriate autorizzazioni rilasciate dalle autorità competenti locali.

I radiofarmaci devono essere preparati dall'utilizzatore con modalità che soddisfano sia i requisiti di radioprotezione che quelli di qualità farmaceutica. Devono essere adottate appropriate precauzioni di asepsi.

Il contenuto del flaconcino è destinato esclusivamente alla preparazione del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi e non deve essere somministrato direttamente al paziente senza essere stato prima sottoposto alla procedura di preparazione.

Per istruzioni sulla preparazione estemporanea del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

Se in qualsiasi momento nella preparazione del medicinale, l'integrità del flaconcino risulta compromessa, il medicinale non deve essere utilizzato.

Le procedure di somministrazione devono essere eseguite in modo da rendere minimo il rischio di contaminazione del prodotto medicinale e di irradiazione degli operatori. È obbligatorio l'uso di schermature adeguate.

Il contenuto del kit prima della preparazione estemporanea non è radioattivo. Tuttavia, dopo l'aggiunta di sodio pertecnetato (^{99m}Tc), la preparazione finale deve essere mantenuta adeguatamente schermata.

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per altre persone per irradiazione esterna o contaminazione proveniente da versamento di urine, vomito, etc. Devono pertanto essere prese le dovute precauzioni conformemente alla normativa locale vigente in materia di radioprotezione.

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

National Centre for Nuclear Research
Andrzej Sołtan 7
05-400 Otwock
Polonia
Tel.: +48 22 718 07 00
Fax: +48 22 718 03 50
E-mail: polatom@polatom.pl

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

1 mg kit per preparazione radio farmaceutica 3 flaconcini AIC n° 040030013

1 mg kit per preparazione radio farmaceutica 6 flaconcini AIC n° 040030025

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12/10/2011

Data del rinnovo più recente:

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11 DOSIMETRIA (SE PERTINENTE)

Il tecnezio (^{99m}Tc) è prodotto con un generatore ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) e decade, emettendo radiazioni gamma, con un'energia media di 140 keV e un'emivita di 6,02 ore, a tecnezio (^{99}Tc) il quale, per via della sua lunga emivita di $2,13 \times 10^5$ anni, può essere considerato quasi stabile.

I dati riportati di seguito derivano dall'ICRP 80 e sono calcolati in base alle ipotesi seguenti: dopo iniezione endovenosa, la sostanza è rapidamente eliminata dal sangue e captata principalmente nel tessuto muscolare (cuore compreso), nel fegato e nei reni, e, in quantità minore, nelle ghiandole salivari e nella tiroide. Quando la sostanza è iniettata in associazione a un test da sforzo, si verifica un considerevole aumento della captazione nel cuore e nei muscoli scheletrici, con una corrispondente riduzione della captazione in tutti gli altri organi e tessuti. La sostanza è escreta da fegato e reni, rispettivamente, nella misura del 75% e 25%.

Organo	Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq) (test a riposo)				
	Adulto	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Ghiandole surrenali	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Vescica	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Superfici ossee	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Cervello	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Mammella	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Cistifellea	0,039	0,045	0,058	0,100	0,320
Tratto gastrointestinale:					
Stomaco	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Intestino tenue	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Colon	0,024	0,031	0,050	0,079	0,115
(Intestino crasso) superiore	0,027	0,035	0,057	0,089	0,170
(Intestino crasso) inferiore	0,019	0,025	0,041	0,065	0,120
Cuore	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Reni	0,036	0,043	0,059	0,085	0,150
Fegato	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Polmoni	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Muscoli	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Esofago	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Ovaio	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Pancreas	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Midollo rosso	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Ghiandole salivari	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Cute	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Milza	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Testicoli	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Timo	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Tiroide	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Utero	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Organi rimanenti	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Dose efficace [mSv/MBq]	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Organo	Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq) (test sotto sforzo)				
	Adulto	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Ghiandole surrenali	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Vescica	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Superfici ossee	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Cervello	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Mammella	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Cistifellea	0,033	0,038	0,049	0,086	0,260
Tratto gastrointestinale:					
Stomaco	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Intestino tenue	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Colon	0,019	0,025	0,041	0,064	0,120
(Intestino crasso superiore)	0,022	0,028	0,046	0,072	0,130)
(Intestino crasso inferiore)	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099)
Cuore	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Reni	0,026	0,032	0,044	0,063	0,110
Fegato	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Polmoni	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Muscoli	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Esofago	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Ovaio	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Pancreas	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Midollo rosso	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Ghiandole salivari	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Cute	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Milza	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Testicoli	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Timo	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Tiroide	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Utero	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Organi rimanenti	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Dose efficace [mSv/MBq]	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

La dose efficace è stata calcolata in base a una frequenza di svuotamento di 3,5 ore negli adulti.

Imaging cardiaco

La dose efficace dopo somministrazione di un'attività massima raccomandata di 2.000 MBq di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi a un adulto del peso di 70 kg, è di circa 16,4 mSv nel protocollo one-day con la somministrazione di 500 MBq a riposo e di 1.500 MBq sotto sforzo.

Per un'attività somministrata di 2.000 MBq, la dose tipica di radiazioni all'organo bersaglio (cuore) è di 14 mGy e le dosi tipiche di radiazioni agli organi critici colecisti, reni e intestino crasso superiore sono rispettivamente di 69, 57 e 46,5 mGy.

La dose efficace dopo somministrazione di un'attività massima raccomandata di 1.800 MBq (900 MBq a riposo e 900 MBq sotto sforzo) di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi per un protocollo two-days a un adulto del peso di 70 kg è di circa 15,2 mSv.

Per un'attività somministrata di 1.800 MBq, la dose tipica di radiazioni all'organo bersaglio (cuore) è di 12,2 mGy e le dosi tipiche di radiazioni agli organi critici colecisti, reni e intestino crasso superiore sono rispettivamente di 64,8, 55,8 e 44,1 mGy.

Mammoscintigrafia

La dose efficace dopo somministrazione di un'attività massima raccomandata di 1.000 MBq di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi a un adulto del peso di 70 kg è di circa 9 mSv.

Per un'attività somministrata di 1.000 MBq, la dose tipica di radiazioni all'organo bersaglio (mammella) è di 3,8 mGy e le dosi tipiche di radiazioni agli organi critici colecisti, reni e intestino crasso superiore sono rispettivamente di 39, 36 e 27 mGy.

Imaging paratiroideo

La dose efficace dopo somministrazione di un'attività massima raccomandata di 700 MBq di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi a un adulto del peso di 70 kg è di circa 6,3 mSv.

Per un'attività somministrata di 700 MBq, la dose tipica di radiazioni all'organo bersaglio (tiroide) è di 3,7 mGy e le dosi tipiche di radiazioni agli organi critici colecisti, reni e intestino crasso superiore sono rispettivamente di 27,3, 25,2 e 18,9 mGy.

12 ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

I prelievi devono essere effettuati in condizioni asettiche. I flaconcini non devono essere aperti prima di aver disinfettato il tappo, la soluzione deve essere prelevata attraverso il tappo usando una siringa monodose dotata di schermatura protettiva adeguata e un ago sterile monouso o usando un sistema automatizzato autorizzato.

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

Prima della somministrazione, è possibile diluire il prodotto radiomarcato con una soluzione di cloruro di sodio (0,9%, soluzione fisiologica).

Istruzioni per la preparazione del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi

A) Procedura di bollitura

La preparazione di tecnezio (^{99m}Tc) soluzione iniettabile deve essere eseguita secondo la seguente procedura asettica:

- Durante la procedura di preparazione devono essere indossati guanti impermeabili.
- Mettere il flaconcino con il liofilizzato in un contenitore dotato di appropriata schermatura in piombo contro le radiazioni e adeguatamente etichettato con data, ora di preparazione, volume e attività.
- Mediante una siringa sterile, schermata con piombo, introdurre (forando il tappo di gomma) 1-5 ml di eluato di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) ottenuto da un generatore di radionuclidi dotato di autorizzazione all'immissione in commercio, con radioattività massima di 11 GBq (o il volume di eluato con la radioattività desiderata corretto con soluzione fisiologica) in un flaconcino posto nel contenitore con schermatura in piombo. Saranno utilizzati non meno di 5 mL di soluzione

iniettabile di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) per l'attività massima di 11 GBq.

- Senza estrarre l'ago, rimuovere un volume pari allo spazio di testa in modo da mantenere la pressione atmosferica all'interno del flaconcino.
- Agitare il flacone fino a completo dissolvimento del contenuto (circa 1 minuto).
- Togliere il flaconcino dal contenitore di piombo, metterlo **in verticale** in un bagno d'acqua bollente adeguatamente schermato, in modo che bollendo l'acqua non entri in contatto con il tappo di alluminio, e bollire per 10-12 minuti. I 10-12 minuti decorrono dal momento in cui l'acqua **ricomincia a bollire**.

Nota: durante la fase di bollitura, il flaconcino **deve** rimanere in posizione verticale. Utilizzare un bagnomaria che consenta di mantenere il tappo al di sopra del livello dell'acqua.

- Togliere il flaconcino dal bagno ad acqua, metterlo in un contenitore di piombo e lasciarlo raffreddare per quindici minuti.
- Prima della somministrazione, verificare visivamente l'assenza di materiale corpuscolato e di alterazioni del colore.
- Aspirare in modo asettico la soluzione iniettabile di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi usando una siringa sterile schermata. Utilizzare entro dodici (12) ore dalla preparazione.
- Controllare la purezza radiochimica prima della somministrazione al paziente in base al metodo radio TLC descritto sotto o in base alla monografia della farmacopea n. 1926 Soluzione iniettabile di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi.

Nota: durante il riscaldamento di flaconcini contenenti materiale radioattivo esiste sempre il rischio che il flaconcino possa rompersi, con conseguente significativa contaminazione radioattiva.

B) Procedura mediante cicizzatore termico

La preparazione di tecnezio (^{99m}Tc) soluzione iniettabile deve essere eseguita secondo la seguente procedura asettica:

- Durante la procedura di preparazione devono essere indossati guanti impermeabili.
- Mettere il flaconcino con il liofilizzato in un contenitore dotato di appropriata schermatura in piombo contro le radiazioni e adeguatamente etichettato con data, ora di preparazione, volume e attività.
- Mediante una siringa sterile, schermata con piombo, introdurre (forando il tappo di gomma) 1-5 ml di eluato di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) ottenuto da un generatore di radionuclidi dotato di autorizzazione all'immissione in commercio, con radioattività massima di 11 GBq (o il volume di eluato con la radioattività desiderata corretto con soluzione fisiologica) in un flaconcino posto nel contenitore con schermatura in piombo. Saranno utilizzati non meno di 5 mL di soluzione iniettabile di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) per l'attività massima di 11 GBq.
- Senza estrarre l'ago, rimuovere un volume pari allo spazio di testa in modo da mantenere la pressione atmosferica all'interno del flaconcino.
- Agitare il flacone fino a completo dissolvimento del contenuto (circa 1 minuto).
- Mettere il contenitore schermato nel blocco del campione. Premendo delicatamente verso il basso, imprimere al contenitore schermato una rotazione di un quarto di giro per accertarsi che sia ben saldo tra il contenitore schermato e il blocco del campione.
- Premere il pulsante apposito per avviare il programma (il cicizzatore termico riscalda e raffredda automaticamente il flaconcino e il contenuto). Per ulteriori dettagli, vedere il manuale di istruzioni.
- Prima della somministrazione, verificare visivamente l'assenza di materiale corpuscolato e di alterazioni del colore.
- Aspirare in modo asettico la soluzione iniettabile di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi usando una siringa sterile schermata. Utilizzare entro dodici (12) ore dalla preparazione.
- Controllare la purezza radiochimica prima della somministrazione al paziente in base al metodo radio TLC descritto sotto o in base alla monografia della farmacopea n. 1926 Soluzione iniettabile di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi.

Controllo qualità

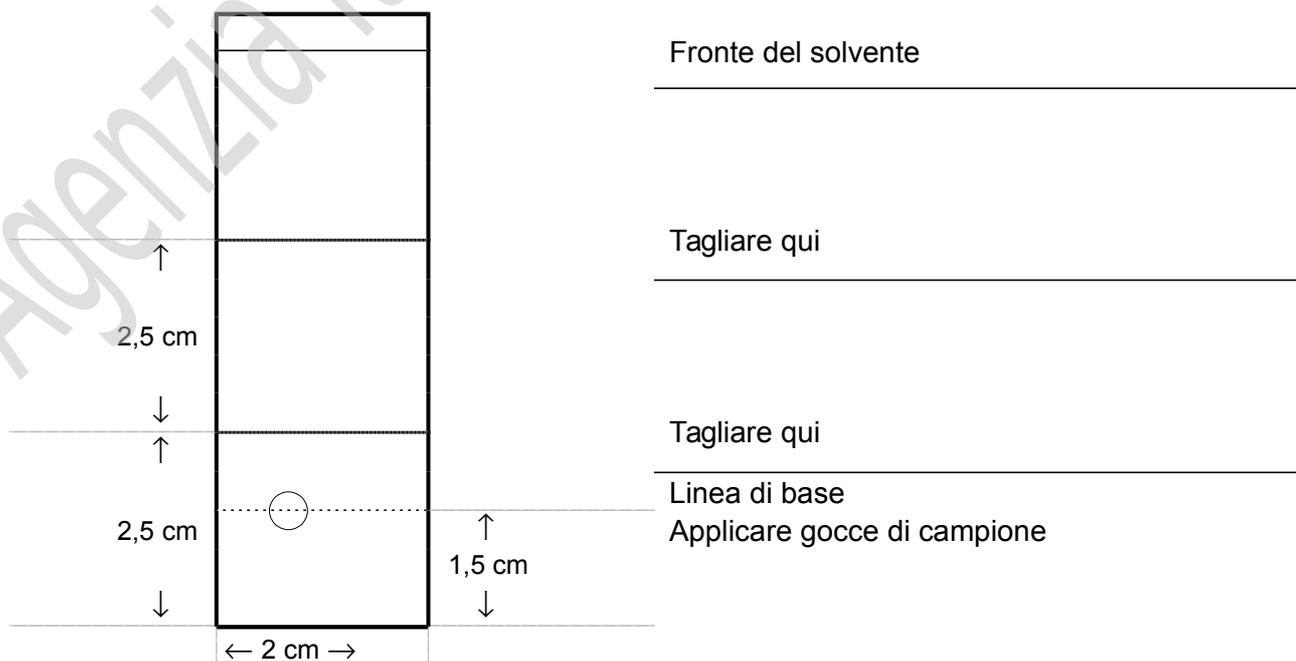
Metodo radio TLC per la quantificazione del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi

1. Materiali

- 1.1 Ossido di alluminio neutro di tipo T su piastra di alluminio**
- 1.2 Etanolo >95%**
- 1.3 Rilevatore di radioattività idoneo**
- 1.4 Piccola camera cromatografica**

2. Procedura

- Applicare 2 - 5 μl della soluzione da esaminare a 1,5 cm circa dal fondo di una piastra cromatografia in ossido di alluminio da 2 x 8 cm.
- Mettere la piastra nella camera cromatografica contenente all'incirca 1 cm di etanolo assoluto.
- Sviluppare il cromatogramma finché il fronte del solvente non sale di circa 6 cm dalla linea di partenza (circa 10 minuti).
- Togliere la piastra e lasciarla asciugare all'aria.
- Determinare la distribuzione della radioattività sulla piastra scansionando il cromatogramma con un rilevatore di radioattività idoneo o tagliare la piastra come illustrato sotto (in tre pezzi) e misurare l'attività di ogni pezzo con un rilevatore di radioattività idoneo
- Identificare le macchie radioattive in base al loro valore di R_f :
 - le forme ridotte o idrolizzate di Tc-99m restano sulla linea di partenza ($R_f = 0,0 - 0,1$).
 - il pertecnetato $^{99m}\text{TcO}_4^-$ libero, non legato, migra con il solvente ($R_f = 0,4 - 0,7$).
 - il complesso tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi migra con il fronte del solvente ($R_f = 0,8 - 1,0$).



- Calcolare la percentuale di purezza radiochimica come: % di Tc-99m sestamibi = attività della parte superiore (Rf = 0,8 - 1,0) divisa per la somma dell'attività in tutte le parti e moltiplicata per 100:

$$\% \text{ PRC} = \frac{\text{Att. parte superiore}}{\text{Att. somma di tutte le parti}} \times 100\%$$

- La percentuale di (^{99m}Tc) sestamibi deve essere >94%; in caso contrario, la preparazione deve essere smaltita.

Nota: non utilizzare il prodotto se la purezza radiochimica è inferiore al 94%.

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

Agenzia Italiana del Farmaco