

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tetrofosmina ROTOP 0,23 mg kit per preparazione radiofarmaceutica

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il kit contiene due diversi flaconcini: Flaconcino 1 e Flaconcino 2

Il Flaconcino 1 contiene 0,23 mg di tetrofosmina come (bis)tetrafluoroborato di tetrofosmina.

Il Flaconcino 2 contiene 2,5 mL di soluzione di idrogeno carbonato di sodio (0,2 M).

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

Il radionuclide non è incluso nel kit.

3 FORMA FARMACEUTICA

Kit per preparazione radiofarmaceutica.

Flaconcino 1: polvere da bianca a biancastra

Flaconcino 2: soluzione limpida, incolore

Per radiomarcatura con sodio pertecnetato (^{99m}Tc) soluzione iniettabile

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico. Indicato per gli adulti. Per la popolazione pediatrica, vedere paragrafo 4.2.

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

Imaging del miocardio

(^{99m}Tc) tetrofosmina è un tracciante di perfusione miocardica indicato a supporto della diagnosi e localizzazione dell'ischemia e/o dell'infarto del miocardio.

In pazienti che si sottopongono a scintigrafia miocardica di perfusione, si può utilizzare la tecnica ECG-gated SPECT per valutare la funzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra e movimento delle pareti).

Imaging dei carcinomi mammari

L'Imaging della mammella con ^{99m}Tc -tetrofosmine è indicato nell'ambito del processo diagnostico iniziale (palpazione etc) di caratterizzazione delle lesioni mammarie, a supporto di un sospetto di malignità, laddove tutti gli altri esami siano risultati non-diagnostici"

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e anziani

La posologia può variare in funzione delle caratteristiche della gamma camera e delle modalità di ricostruzione dell'immagine. L'iniezione di attività superiori agli LDR (livelli diagnostici di riferimento) locali deve essere giustificata.

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

Imaging del miocardio

Per la diagnosi e localizzazione dell'ischemia miocardica (con tecniche planari o SPECT) e la valutazione della funzione ventricolare sinistra mediante ECG-gated SPECT, la procedura usuale prevede due iniezioni endovenose di (^{99m}Tc) tetrofosmina, una somministrata al massimo dello stress e una a riposo. L'ordine delle due somministrazioni può essere o la prima a riposo e la seconda sotto stress o la prima sotto stress e la seconda a riposo.

Quando le iniezioni a riposo e sotto stress sono somministrate lo stesso giorno, l'attività somministrata con la seconda dose deve determinare una frequenza miocardica almeno tre volte maggiore di quella dell'attività residua dovuta alla prima dose. L'intervallo di attività raccomandato per la prima dose è di 250-400 MBq; l'intervallo di attività raccomandato per la seconda dose somministrata almeno 1 ora dopo è di 600-800 MBq. Per gli studi che impiegano l'ECG-gated SPECT, è giustificato l'uso di attività al limite superiore di tali intervalli.

Quando le iniezioni a riposo e sotto stress sono somministrate in giorni diversi, l'intervallo di attività raccomandato per ogni dose di (^{99m}Tc) tetrofosmina è di 400-600 MBq. Per studi su individui di taglia maggiore (ad es. con obesità addominale o donne con seno abbondante) e per quelli che impiegano l'ECG-gated SPECT, è giustificato l'uso di attività al limite superiore di tale intervallo.

L'attività totale somministrata per gli studi di imaging del miocardio sotto stress e a riposo, eseguiti su uno o due giorni, deve essere limitata a 1200 MBq.

Come supporto alla diagnosi e localizzazione dell'infarto miocardico, è sufficiente una iniezione di (^{99m}Tc) tetrofosmina (250-400 MBq) a riposo.

Imaging mammario

Per la diagnosi e localizzazione di sospette lesioni mammarie, la procedura raccomandata prevede una singola iniezione endovenosa di (^{99m}Tc) tetrofosmina tra 500 e 750 MBq. L'iniezione deve preferibilmente essere praticata in una vena del piede o in punto diverso dal braccio sul lato in cui si trova la sospetta lesione mammaria.

Danno 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, la scelta dell'attività per i pazienti con una ridotta funzionalità epatica deve essere esercitata con cautela, iniziando generalmente al limite inferiore dell'intervallo di dosaggio.

Popolazione pediatrica

L'utilizzo nei bambini e negli adolescenti deve essere attentamente valutato, sulla base delle necessità cliniche e delle valutazioni sul rapporto rischio/beneficio in questo gruppo di pazienti. Le attività da somministrare a bambini e adolescenti possono essere calcolate in base alle raccomandazioni della scheda di dosaggio pediatrico della European Association of Nuclear Medicine (EANM); l'attività somministrata a bambini e adolescenti può essere calcolata moltiplicando un'attività basale (a fini di calcolo) per i coefficienti dipendenti dal peso indicati nella tabella seguente.

[MBq] somministrati = attività basale x coefficiente

L'attività basale è 63 MBq come agente per la ricerca di un tumore. Per l'imaging cardiaco, le attività basali minima e massima sono, rispettivamente, 42 e 63 MBq per la scansione cardiaca con protocollo su due giorni sia a riposo che sotto stress. Per il protocollo di imaging cardiaco

su un giorno, l'attività basale è di 28 MBq a riposo e 84 MBq sotto stress. L'attività minima per qualsiasi studio di imaging è di 80 MBq.

Peso [kg]	Coefficiente	Peso [kg]	Coefficiente	Peso [kg]	Coefficiente
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

Acquisizione delle immagini

Imaging del miocardio

L'imaging planare o, preferibilmente, SPECT, deve iniziare non prima di 15 minuti dopo l'iniezione.

Non vi sono evidenze di variazioni significative della concentrazione miocardica o della ridistribuzione di (^{99m}Tc) tetrofosmina, per cui le immagini possono essere acquisite fino ad almeno quattro ore dopo l'iniezione.

Per l'imaging planare devono essere acquisite le immagini standard (anteriore, AOS 40°-45°, AOS 65°-70° e/o laterale sinistra).

Imaging mammario

L'imaging mammario dà migliori risultati se iniziato 5-10 minuti dopo l'iniezione con la paziente in posizione prona e le mammelle che pendono liberamente. È raccomandato l'uso di un lettino speciale per imaging progettato per l'imaging mammario in medicina nucleare. Deve essere ottenuta un'immagine laterale della mammella che si sospetta contenga lesioni con il fronte della fotocamera il più vicino possibile a essa.

La paziente deve poi essere riposizionata in modo da poter ottenere un'immagine laterale della mammella controlaterale pendente. Si può quindi ottenere un'immagine anteriore supina con le braccia della paziente dietro la testa.

Per la preparazione del paziente, vedere paragrafo 4.4.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad uno qualsiasi dei componenti del radiofarmaco marcato.
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Potenziale insorgenza di reazioni di ipersensibilità o anafilattiche

La possibilità di insorgenza di reazioni di ipersensibilità, incluse quelle anafilattiche/anafilattoidi, deve sempre essere presa in considerazione. Se si verificano reazioni di ipersensibilità o anafilattiche, la somministrazione del medicinale deve essere interrotta immediatamente e, se necessario, deve essere iniziato un trattamento endovenoso. 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 dal possibile beneficio. In ogni caso, l'attività somministrata deve essere la più bassa ragionevolmente possibile per ottenere le informazioni diagnostiche richieste.

Danno renale e compromissione epatica

È necessario valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio poiché in questi pazienti è possibile un aumento dell'esposizione alle radiazioni.

Popolazione pediatrica

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

Preparazione del paziente

Il paziente dovrebbe essere adeguatamente idratato prima dell'inizio dell'esame e sollecitato a urinare con la maggiore frequenza possibile durante le prime ore dopo l'esame, per favorire la riduzione delle radiazioni.

Imaging del miocardio

Ai pazienti deve essere richiesto di digiunare dalla sera precedente o di consumare solo una colazione leggera la mattina della procedura.

Imaging mammario

Non è necessario che la paziente sia a digiuno prima dell'iniezione.

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

Le lesioni mammarie di diametro inferiore a 1 cm potrebbero non essere tutte rilevate mediante scintimammografia in quanto la sensibilità di (^{99m}Tc) tetrofosmina per la rilevazione di tali lesioni è del 36% rispetto alla diagnosi istologica. Un esame negativo non esclude un carcinoma mammario, specialmente con una lesione così piccola.

L'efficacia dell'identificazione delle lesioni ascellari non è stata dimostrata per cui la scintimammografia non è indicata per la stadiazione del carcinoma mammario.

Avvertenze specifiche

Nelle indagini scintigrafiche sul miocardio in condizioni di stress, devono essere prese in considerazione le controindicazioni e precauzioni generali associate all'induzione dello stress ergometrico o farmacologico.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Per le precauzioni relative ai pericoli per l'ambiente, vedere paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali sull'interazione tra Tetrofosmina ROTOP e altri farmaci.

Non sono tuttavia state segnalate interazioni negli studi clinici in cui (^{99m}Tc) tetrofosmina è stata somministrata a pazienti che ricevevano altri farmaci in contemporanea. I farmaci che possono influenzare la funzione miocardica e/o il flusso sanguigno, come beta-bloccanti, calcio-antagonisti o nitrati, possono causare risultati falsi negativi nella diagnosi di

coronaropatie. I risultati degli studi di imaging devono, quindi, essere sempre considerati alla luce dei medicinali assunti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Quando è necessario somministrare medicinali radioattivi a donne potenzialmente fertili, si devono assumere sempre informazioni su una possibile 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 dubbio 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 (se esistenti), che non utilizzino radiazioni ionizzanti.

Gravidanza

Tetrofosmina ROTOP è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Non sono stati effettuati studi di tossicità riproduttiva sugli animali con questo prodotto. Le procedure con radionuclidi condotte su donne in gravidanza comportano dosi di radiazioni anche al feto. La somministrazione di 250 MBq di (^{99m}Tc) tetrofosmina durante l'esercizio fisico, seguita da 750 MBq a riposo, causa l'assorbimento nell'utero di una dose pari a 8,1 mGy. Una dose di radiazioni superiore a 0,5 mGy (equivalente all'esposizione dovuta alle radiazioni di fondo annuali) sarebbe considerata come un rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Prima di somministrare radiofarmaci a una madre che allatta al seno, si deve prendere in considerazione la possibilità di ritardare la somministrazione del radionuclide fino al termine dell'allattamento e valutare quale radiofarmaco sia più appropriato, tenendo conto della secrezione dell'attività nel latte materno.

Non è noto se (^{99m}Tc) tetrofosmina sia escreto nel latte materno per cui, se la somministrazione è ritenuta necessaria, il latte materno deve essere sostituito con latte artificiale per almeno 12 ore.

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

È improbabile che si manifestino effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari dopo l'utilizzo di questo prodotto.

4.8 Effetti indesiderati

Sono riconosciuti i seguenti effetti indesiderati per (^{99m}Tc) tetrofosmina:

Classificazione per sistemi e organi	Molto raro (meno di 1 su 10.000)
Disturbi del sistema immunitario	Edema della faccia, reazione di ipersensibilità, reazione allergica, reazione anafilattica
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiro, gusto metallico, disturbi dell'olfatto e del gusto
Patologie vascolari	Rossore, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Vomito, nausea, bruciore alla bocca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria, sensazione di prurito, eruzione eritematosa
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di calore
Esami diagnostici	Conta dei leucociti aumentata

Alcune reazioni possono essere ritardate di diverse ore dopo la somministrazione di (^{99m}Tc) tetrofosmina. Sono stati segnalati casi isolati di reazioni gravi, incluse reazioni anafilattiche (meno di 1 su 100.000 soggetti) e reazioni allergiche gravi (una singola segnalazione).

Poiché la quantità di sostanza somministrata è molto bassa, il rischio maggiore è causato dalle radiazioni. L'esposizione a radiazioni ionizzanti è correlata all'induzione del cancro e alla potenziale insorgenza di difetti ereditari.

Poiché la dose efficace è di 7,3 mSv quando è somministrata l'attività massima raccomandata di 1200 MBq, la probabilità che si verifichino tali reazioni avverse dovrebbe essere bassa.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

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 attraverso il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

In caso di somministrazione di un sovradosaggio di radiazioni da (^{99m}Tc) tetrofosmina, la dose assorbita dal paziente deve essere ridotta, ove possibile, aumentando l'eliminazione del radionuclide dal corpo mediante frequente minzione e defecazione. Potrebbe essere utile stimare la dose effettiva che è stata applicata.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: radiofarmaci per uso diagnostico, sistema cardiovascolare, (^{99m}Tc) tetrofosmina, codice ATC: V09GA02.

Non sono previsti effetti farmacologici in seguito a somministrazione endovenosa di (^{99m}Tc) tetrofosmina al dosaggio raccomandato. Gli studi su animali hanno dimostrato che l'assorbimento miocardico di (^{99m}Tc) tetrofosmina è correlato in modo lineare al flusso sanguigno coronarico, confermando l'efficacia del complesso come agente di imaging per perfusione miocardica.

In base all'esperienza clinica con la scintigrafia miocardica di perfusione ECG-gated, questo metodo può essere usato per monitorare la variazioni (o la stabilità) della funzione ventricolare sinistra nel tempo. L'affidabilità di tale valutazione seriale dovrebbe essere simile a quella di altre tecniche di misurazione utilizzate comunemente (ad es. scintigrafia ECG-gated blood-pool).

Dati limitati sugli animali mostrano l'assorbimento di (^{99m}Tc) tetrofosmina nelle cellule tumorali mammarie.

Efficacia clinica

Il valore diagnostico di (^{99m}Tc) tetrofosmina è stato studiato in diverse sperimentazioni.

Scintigrafia miocardica di perfusione: In uno studio multicentrico su 252 pazienti con sospetta coronaropatia, i pazienti sono stati sottoposti a imaging sotto stress e a riposo con (^{99m}Tc) tetrofosmina usando due iniezioni distinte del radiotracciante a 4 ore di distanza lo stesso giorno e sono state ottenute immagini planari. L'angiografia coronarica è stata usata come standard di riferimento. (^{99m}Tc) tetrofosmina ha mostrato una sensibilità del 77%, una specificità del 58%, un valore predittivo positivo dell'89% e un valore predittivo negativo del 37%.

Scintimammografia:

In uno studio prospettico su 137 pazienti che presentavano lesioni sospette alla mammografia e/o all'ecografia ad alta risoluzione, la sensibilità della scintimammografia con (^{99m}Tc) tetrofosmina è stata del 90%, la specificità dell'80%, il valore predittivo positivo del 71% e il valore predittivo negativo del 93% per l'imaging planare e del 93%, 76%, 68% e 95% per la SPECT, rispettivamente.

Popolazione pediatrica

Sono disponibili poche segnalazioni sull'uso di tecnezio-99m nei bambini, principalmente in difetti cardiaci congeniti e malattia di Kawasaki. Proyo et al. hanno presentato uno studio su un ragazzo di 14 anni per il quale era rilevabile un ponte miocardico sotto sforzo mediante angiografia coronarica, confermato mediante imaging di perfusione miocardica con 430 MBq di (^{99m}Tc) tetrofosmina a riposo e sotto stress fisico. Gli autori hanno concluso che il ponte miocardico è una diagnosi differenziale rara e importante in caso di dolori angino-simili nell'infanzia senza cardiomiopatia ipertrofica. Ekman-Joelsson et al. hanno riferito i risultati della scintigrafia miocardica di perfusione eseguita con (^{99m}Tc) tetrofosmina da 4 a 15 anni dopo l'intervento in 12 pazienti con atresia polmonare, mostrando difetti della perfusione in 9 dei 12 bambini. Mostafa et al. hanno confermato che (^{99m}Tc) tetrofosmina è una tecnica diagnostica non invasiva accurata per l'identificazione di difetti della perfusione miocardica in pazienti con malattia di Kawasaki e impianto di bypass pre- e post-coronarico. Kashyap et al. hanno valutato la fattibilità e i risultati della scintigrafia miocardica di perfusione sotto stress con (^{99m}Tc) tetrofosmina o tallio-201 in 84 bambini con malattia di Kawasaki. Gli autori hanno trovato difetti reversibili della perfusione in 12 pazienti e hanno concluso che questi difetti reversibili della perfusione sono osservati in pazienti asintomatici con malattia di Kawasaki. Lim et al. hanno studiato la sicurezza e l'utilità dell'esame della perfusione miocardica sotto stress con (^{99m}Tc) tetrofosmina in 11 bambini con anamnesi di malattia di Kawasaki. Non sono stati osservati eventi avversi associati all'iniezione del radioisotopo. Dieci pazienti su 11 avevano esami normali. L'unico soggetto con esame anormale ha mostrato un difetto fisso minimo (2%) nella parete ventricolare sinistra. Gli autori hanno concluso che l'esame della perfusione miocardica sotto stress è un metodo sicuro ed efficace per la valutazione della perfusione miocardica in bambini cooperativi con anamnesi di malattia di Kawasaki ed è un'utile supporto ai metodi tradizionali di stratificazione del rischio coronarico in questi pazienti. Fu et al. hanno mostrato una scarsa concordanza tra ecografia in 2D e (^{99m}Tc) tetrofosmina in 28 bambini, oltre che tra SPECT con (^{99m}Tc) tetrofosmina sotto stress con dipiridamolo e angiografia coronarica in 29 pazienti con malattia di Kawasaki.

Concludendo, (^{99m}Tc) tetrofosmina è usato in indicazioni selezionate nei bambini e fornisce informazioni aggiuntive che sono complementari ad altri metodi diagnostici. Il beneficio potenziale dell'imaging con (^{99m}Tc) tetrofosmina nei bambini deve essere attentamente confrontato con il potenziale rischio di esposizione alle radiazioni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento negli organi

L'assorbimento miocardico è rapido e raggiunge un massimo di circa l'1,2% della dose iniettata con ritenzione sufficiente a permettere l'imaging del miocardio mediante tecniche planari o SPECT da 15 minuti a 4 ore dopo la somministrazione.

Eliminazione

(^{99m}Tc) tetrofosmina è rapidamente eliminato dal sangue dopo iniezione endovenosa; meno del 5% dell'attività somministrata resta nel sangue intero 10 minuti dopo l'iniezione. L'eliminazione dal tessuto è rapida dal polmone e dal fegato e l'attività è ridotta in questi organi in seguito a esercizio fisico, con aumento del sequestro nel muscolo scheletrico. Il 66% circa dell'attività iniettata è escreto entro 48 ore dall'iniezione, con il 40% circa escreto nell'urina e il 26% nelle feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità acuta che hanno impiegato (^{99m}Tc) tetrofosmina a dosaggi di circa 1.050 volte la massima dose singola per l'uomo non hanno rivelato mortalità o altri segni significativi di tossicità nei ratti e conigli. In studi a dosi ripetute, è stata osservata una qualche evidenza di tossicità nei conigli ma solo a dosi cumulative superiori a 10.000 volte la dose singola massima per l'uomo. Nei ratti che hanno ricevuto questa dose non vi sono state evidenze significative di tossicità. Non sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva.

Tetrofosmina non ha mostrato evidenze di potenziale mutageno in studi di mutagenicità *in vitro* o *in vivo*. Non sono stati eseguiti studi per valutare il potenziale cancerogeno di tetrofosmina.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Flaconcino 1:

Stagno cloruro diidrato
Disodio solfosalicilato triidrato
Sodio gluconato
Mannitolo

Flaconcino 2:

Sodio idrogeno carbonato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità del prodotto confezionato è di 12 mesi.

Dopo la radiomarcatura, 12 ore se conservato a una temperatura inferiore a 25 °C.

La stabilità radiochimica durante l'uso dopo la marcatura è stata dimostrata per un giorno lavorativo. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di radiomarcatura e di diluizione impedisca il rischio di contaminazione microbiologica, il prodotto deve essere utilizzato 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 a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la marcatura del prodotto, vedere paragrafo 6.3.

La conservazione dei radiofarmaci deve avvenire in conformità con le normative nazionali sui materiali radioattivi.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro (tipo I, Ph. Eur.) con capacità nominale di 10 mL, chiusi con un tappo in gomma sintetica e una capsula di chiusura in alluminio con ghiera asportabile.

Tetrofosmina ROTOP è fornito come kit comprendente due flaconcini che non possono essere usati separatamente.

Confezione: 2 kit (Flaconcino 1 e Flaconcino 2)

5 kit (Flaconcino 1 e Flaconcino 2)

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto ricostituito e radiomarcato è una soluzione limpida e incolore.

Precauzioni generali

I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati solo da personale autorizzato in strutture sanitarie appositamente designate. Il ricevimento, la conservazione, l'uso, il trasferimento e lo smaltimento devono essere eseguiti in conformità alla normativa e/o alle appropriate autorizzazioni dell'Autorità competente locale.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare sia i requisiti di radioprotezione che i requisiti di qualità farmaceutica. Si devono adottare adeguate precauzioni di asepsi.

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

Per istruzioni sulla ricostituzione e la radiomarcatura del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

Se in qualsiasi momento durante la preparazione del prodotto l'integrità del flaconcino fosse compromessa, non lo si deve utilizzare.

Le procedure di somministrazione devono essere eseguite in maniera da ridurre al minimo il rischio di contaminazione del medicinale e l'irradiazione degli operatori. È obbligatorio impiegare una schermatura adeguata.

Il contenuto del kit prima della ricostituzione e della radiomarcatura non è radioattivo.

Quando, però, viene aggiunto sodio pertecnetato (^{99m}Tc) (Ph. Eur.), si deve mantenere un'adeguata schermatura della preparazione finale.

La somministrazione di radiofarmaci presenta rischi per le persone a contatto con il paziente a causa dell'irradiazione esterna o della contaminazione da fuoriuscita di urina, vomito, ecc.

Pertanto devono essere adottate misure di protezione in conformità alla normativa nazionale.

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

ROTOP Pharmaka GmbH
Bautzner Landstraße 400
01328 Dresden, Germania
Telefono: +49 351 26 31 02 10
Fax: +49 351 26 31 03 13
E-mail: service@rotop-pharmaka.de

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

0.23 mg kit per preparazione radiofarmaceutica, 2 flaconcini N. 1 in vetro di tetrofosmina e 2 flaconcini N. 2 in vetro di soluzione tampone AIC n° 046081016

0.23 mg kit per preparazione radiofarmaceutica, 5 flaconcini N. 1 in vetro di tetrofosmina e 5 flaconcini N. 2 in vetro di soluzione tampone AIC n° 046081028

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<[Completare con i dati nazionali]>

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<[Completare con i dati nazionali]>

11 DOSIMETRIA

Il tecnezio-99m viene prodotto attraverso un generatore ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$) e decade, emettendo raggi gamma con un'energia media di 140 keV e un'emivita di 6,02 ore, a tecnezio-99m che, a causa della lunga emivita di $2,13 \times 10^5$ anni, può essere considerato quasi stabile.

Le dosi stimate di radiazioni assorbite da un paziente adulto medio (70 kg) in seguito a iniezioni endovenose di ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) tetrofosmina secondo ICRP 128 e Anderson et al. 2014 sono elencate nelle tabelle seguenti. Per il calcolo delle dosi efficaci per gli adulti, Andersson et al. hanno utilizzato fantocci computazionali voxel-based e fattori di ponderazione rispettivamente dalle pubblicazioni 110 e 103 dell'ICRP.

Soggetto a riposo	Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)				
	Adulti	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Organo					
Ghiandole surrenali	0,0042	0,0053	0,0081	0,012	0,022
Vescica	0,017	0,022	0,032	0,042	0,056
Superfici ossee	0,0058	0,0069	0,01	0,015	0,027
Cervello	0,0023	0,0029	0,0046	0,0074	0,013
Mammella	0,002	0,0025	0,0037	0,0061	0,012
Parete della cistifellea	0,036	0,041	0,053	0,093	0,3
Contenuto del tratto gastrointestinale					
Parete gastrica	0,0045	0,006	0,0097	0,014	0,024
Parete dell'intestino tenue	0,015	0,018	0,029	0,046	0,081

Parete del colon	0,024	0,031	0,05	0,079	0,15
Parete dell'intestino crasso	0,027	0,035	0,056	0,089	0,16
Parete dell'intestino crasso inferiore	0,02	0,026	0,042	0,066	0,12
Parete cardiaca	0,0047	0,0059	0,0089	0,013	0,023
Reni	0,013	0,016	0,022	0,032	0,055
Fegato	0,004	0,005	0,0077	0,011	0,02
Polmoni	0,0028	0,0037	0,0055	0,0085	0,016
Muscoli	0,0033	0,0041	0,0062	0,0094	0,017
Esofago	0,0028	0,0036	0,0054	0,0085	0,016
Ovaie	0,0088	0,011	0,016	0,024	0,04
Pancreas	0,0049	0,0062	0,01	0,015	0,025
Midollo osseo rosso	0,0038	0,0046	0,0068	0,0095	0,016
Cute	0,002	0,0024	0,0038	0,006	0,011
Milza	0,0039	0,005	0,0078	0,012	0,021
Testicoli	0,0031	0,0039	0,0062	0,0096	0,017
Timo	0,0028	0,0036	0,0054	0,0085	0,016
Tiroide	0,0055	0,0082	0,013	0,026	0,047
Parete della vescica urinaria	0,017	0,022	0,032	0,042	0,056
Utero	0,0078	0,0097	0,015	0,022	0,035
Altri organi	0,0038	0,0049	0,0076	0,012	0,02
Dose efficace (mSv/MBq)	0,0063	0,01	0,015	0,024	0,046

Esercizio fisico	Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)				
	Adulti	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Organo					
Ghiandole surrenali	0,0044	0,0055	0,0083	0,012	0,022
Vescica	0,014	0,018	0,027	0,035	0,049
Superfici ossee	0,0063	0,0075	0,011	0,016	0,03
Cervello	0,0027	0,0034	0,0055	0,0089	0,016
Mammella	0,0023	0,0029	0,0043	0,0069	0,013
Parete della cistifellea	0,027	0,032	0,042	0,073	0,23
Contenuto del tratto gastrointestinale					
Parete gastrica	0,0046	0,0061	0,0098	0,014	0,024
Parete dell'intestino tenue	0,011	0,014	0,022	0,034	0,062
Parete del colon	0,018	0,022	0,037	0,058	0,11
Parete dell'intestino crasso	0,02	0,025	0,041	0,065	0,12
Parete dell'intestino crasso inferiore	0,015	0,019	0,032	0,049	0,092
Parete cardiaca	0,0052	0,0065	0,0097	0,015	0,025
Reni	0,01	0,012	0,017	0,025	0,043
Fegato	0,0033	0,0041	0,0063	0,0092	0,016
Polmoni	0,0032	0,0042	0,0063	0,0096	0,017
Muscoli	0,0035	0,0043	0,0065	0,0099	0,018
Esofago	0,0033	0,0042	0,0062	0,0096	0,017
Ovaie	0,0077	0,0096	0,014	0,021	0,036
Pancreas	0,005	0,0063	0,0098	0,015	0,025
Midollo osseo rosso	0,0039	0,0047	0,0071	0,01	0,017
Cute	0,014	0,0027	0,0043	0,0068	0,013
Milza	0,0041	0,0052	0,0082	0,012	0,022
Testicoli	0,0034	0,0043	0,0066	0,01	0,018
Timo	0,0033	0,0042	0,0062	0,0096	0,017
Tiroide	0,0047	0,0068	0,011	0,02	0,037
Parete della vescica urinaria	0,014	0,018	0,027	0,035	0,049
Utero	0,007	0,0087	0,013	0,02	0,32
Altri organi	0,0038	0,0049	0,0075	0,012	0,02
Dose efficace (mSv/MBq)	0,0058	0,0088	0,013	0,021	0,039

Imaging cardiaco: (^{99m}Tc) tetrofosmina è somministrato in due iniezioni endovenose, a riposo la prima e sotto stress la seconda o sotto stress la prima e a riposo la seconda. L'intervallo di attività raccomandato per la prima dose è di 250-400 MBq; l'intervallo di attività raccomandato per la seconda dose somministrata almeno 1 ora dopo è di 600-800 MBq.

La dose efficace dopo la somministrazione della dose massima di 800 MBq è di 5,0 mSv a riposo (per un paziente adulto di 70 kg) e di 4,6 mSv sotto sforzo.

Se è applicata la massima attività raccomandata di 1200 MBq entro 1 ora, deve essere considerata una dose efficace di 7,3 mSv.

Imaging mammario: La dose efficace dopo la somministrazione della dose massima di 750 MBq a riposo è di 4,7 mSv (per un paziente adulto di 70 kg).

12 ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

I prelievi devono essere eseguiti in condizioni asettiche. I flaconcini non devono essere aperti prima della disinfezione del tappo, la soluzione deve essere prelevata attraverso il tappo usando una siringa monodose provvista di schermatura protettiva e un ago sterile monouso, o utilizzando un sistema di applicazione automatica autorizzato.

Se l'integrità del flacone è compromessa, il prodotto non deve essere utilizzato.

Procedura per la preparazione della soluzione iniettabile di (^{99m}Tc) tetrofosmina:

Tetrofosmina ROTOP è un kit formato da due flaconcini.

Il Flaconcino 1 contiene una polvere per uso endovenoso dopo ricostituzione con 0,5 mL del Flaconcino 2 e successiva radiomarcatura con soluzione di sodio pertecnetato. Non invertire l'ordine del Flaconcino 2 e della soluzione di sodio pertecnetato in quanto ciò ridurrebbe l'efficienza della marcatura.

Utilizzare una tecnica asettica durante tutta la procedura.

- Mettere il Flaconcino 1 in un contenitore schermato idoneo e disinfettare il setto in gomma del Flaconcino 1 e del Flaconcino 2 con un tampone idoneo imbevuto d'alcool.
- Utilizzare una siringa per trasferire 0,5 mL della soluzione dal Flaconcino 2 al Flaconcino 1. Prelevare 0,5 mL di azoto dal Flaconcino 1 prima di togliere l'ago. Agitare delicatamente il flaconcino per dissolvere il contenuto.
- Inserire un ago (ago di sfiato con filtro sterile idoneo) attraverso il setto in gomma del Flaconcino 1.
- Iniettare la soluzione di sodio pertecnetato nel Flaconcino 1 usando una siringa. Prima di togliere la siringa dal flaconcino, prelevare 5 mL di gas da sopra la soluzione. Togliere l'ago di sfiato. Agitare il flaconcino per dissolvere completamente la polvere (anche capovolgendolo).
- Dopo 15 minuti di tempo di reazione, determinare la radioattività totale e calcolare il volume da iniettare.
- Se necessario, diluire con soluzione salina isotonica sterile fino a un volume totale di 10 mL. Agitare nuovamente per una buona miscelazione. La preparazione radiomarcata può essere ulteriormente diluita al di fuori del flaconcino originale in un rapporto fino a 1:10.

Nota:

il volume della soluzione di pertecnetato deve essere compreso tra 3,5 e 5,5 mL.

La concentrazione della soluzione di pertecnetato non deve superare 2,2 GBq/mL.

Non saltare la fase dello sfiato in quanto la purezza radiochimica potrebbe esserne compromessa.

Non utilizzare il kit se la purezza radiochimica è inferiore al 90%.

La purezza radiochimica generalmente aumenta nelle prime ore dopo la radiomarcatura e solitamente si avvicina al 99 % dopo 6 ore.

Conservare la preparazione radiomarcata a temperatura inferiore a 25 °C e usarla entro 12 ore dalla preparazione. Smaltire il materiale non utilizzato e il contenitore attraverso una via di smaltimento autorizzata.

Proprietà del prodotto dopo la radiomarcatura:

Aspetto: Soluzione acquosa da limpida a leggermente opalescente, incolore
pH: 7,5-9,0

Controllo della qualità

La purezza radiochimica deve essere verificata secondo una delle seguenti procedure:

1. TLC

Sistema cromatografico:

- (1) Striscia TLC di carta cromatografica in microfibra di vetro impregnata con acido silicico (ITLC-SA) (2 cm x 20 cm) - Non attivare con il calore
- (2) Vaschetta per cromatografia ascendente e coperchio
- (3) Miscela 65:35% V/V acetone:diclorometano (preparata fresca ogni giorno)
- (4) Siringa da 1 mL con ago da 22-25 G
- (5) Apparecchiatura idonea al conteggio

Metodo:

- (1) Versare la miscela 65:35% V/V acetone:diclorometano nella vaschetta cromatografica fino a una profondità di 1 cm e coprire la vaschetta per permettere al vapore del solvente di raggiungere l'equilibrio.
- (2) Segnare sulla striscia TLC di carta cromatografica in microfibra di vetro impregnata con acido silicico (ITLC-SA) una riga a matita a 3 cm dal fondo e a 15 cm dalla riga a matita usando un pennarello. La riga a matita indica l'origine mentre il movimento del colore dalla riga a pennarello indica la posizione del fronte del solvente quando l'eluizione verso l'alto deve essere interrotta.
- (3) Anche le posizioni di taglio a 3,75 cm e 12 cm al di sopra dell'origine (Rf rispettivamente 0,25 e 0,8) devono essere segnate a matita.
- (4) Usando una siringa da 1 mL e un ago, applicare all'origine della striscia un campione di 10 µL della soluzione iniettabile preparata. Non permettere al campione applicato di entrare in contatto con il segno a matita. Non permettere alla macchia di asciugarsi. Mettere immediatamente la striscia nella vaschetta cromatografica e riposizionare il coperchio.
Assicurarsi che la striscia non aderisca alle pareti della vaschetta.

Nota: un campione di 10 µL produce una macchia di circa 10 mm di diametro. Volumi diversi del campione hanno dimostrato di fornire valori di purezza radiochimica inaffidabili.

- (5) Quando il solvente raggiunge la riga a pennarello, togliere la striscia dalla vaschetta e lasciarla asciugare.
- (6) Tagliare la striscia in 3 parti nelle posizioni di taglio segnate e misurare l'attività su ciascuna usando un'apparecchiatura idonea al conteggio. Cercare di garantire una geometria simile del conteggio in ogni parte e ridurre al minimo i tempi morti dell'apparecchiatura.
- (7) Calcolare la purezza radiochimica con la seguente formula:

$$^{99m}\text{Tc} \text{ tetrofosmina } [\%] = \frac{\text{Attività della parte centrale}}{\text{Attività totale delle 3 parti}} \times 100$$

Nota: Il (^{99m}Tc) pertecnetato libero sale fino alla parte superiore della striscia.
 Il (^{99m}Tc) tetrofosmina sale fino alla parte centrale della striscia. Il tecnezio-99m idrolizzato ridotto e tutte le impurezze idrofiliche complesse restano all'origine nella parte inferiore della striscia.

Non utilizzare il kit se la purezza radiochimica è inferiore al 90%.

Procedura cromatografica semplificata per un controllo qualità rapido

a) Saggio del tecnezio pertecnetato (^{99m}Tc) e di altre impurezze idrofile (impurezza A)

Sistema cromatografico:

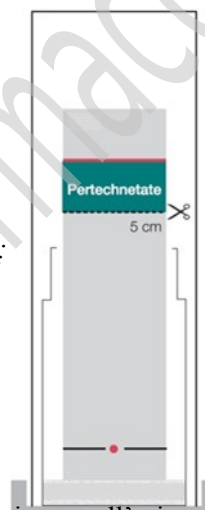
Piastra TLC: ITLC-SA
 Solvente: acqua
 Campione: 1-2 μL
 Distanza della corsa: 6-8 cm
 Rivelatore: un rivelatore idoneo

Rivelazione mediante contatori di radioattività senza risoluzione speciale:

Dopo lo sviluppo, togliere la striscia dalla camera cromatografica, farla asciugare all'aria e tagliarla nella posizione prescritta. Misurare separatamente la radioattività delle due parti. Correlare l'attività della parte superiore all'attività totale.

Rivelazione mediante radio-scanner:

Dopo lo sviluppo, togliere la striscia dalla camera cromatografica, farla asciugare all'aria, misurare la distribuzione dell'attività e visualizzarla su un cromatogramma. Calcolare le percentuali dei singoli picchi.



$$\text{Impurezza A [\%]} = \frac{\text{Attività a parte superiore}}{\text{Attività a entrambe le parti}} \times 100$$

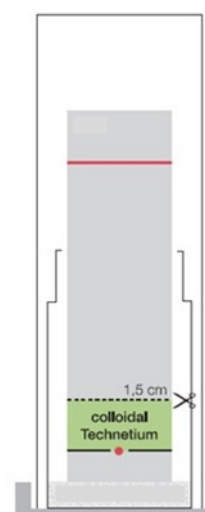
b) Saggio del tecnezio-99m in forma colloidale (impurezza B)

Sistema cromatografico:

Piastra TLC: ITLC-SA
 Solvente: acqua/acetone/acido acetico glaciale 1:1:2
 Campione: 1-2 μL
 Distanza della corsa: 6-8 cm
 Rivelatore: un rivelatore idoneo

Rivelazione mediante contatori di radioattività senza risoluzione speciale

Dopo lo sviluppo, togliere la striscia dalla camera cromatografica, farla asciugare all'aria e tagliarla nella posizione segnata. Misurare separatamente la radioattività delle due parti. Correlare l'attività della parte in cui si trova il punto di partenza con l'attività totale.



Rivelazione mediante radio-scanner:

Dopo lo sviluppo, togliere la striscia dalla camera cromatografica, farla asciugare all'aria e fissarla sul supporto dello scanner. Misurare la distribuzione dell'attività e visualizzarla su un cromatogramma. Calcolare le percentuali dei singoli picchi mediante integrazione.

$$\text{Impurezza B [\%]} = \frac{\text{Attività parte inferiore}}{\text{Attività entrambe parti}} \times 100$$

c) Calcolare la purezza radiochimica con la seguente formula:

$$(^{99m}\text{Tc}) \text{ tetrofosmina [\%]} = 100\% - (\text{impurezza A [\%]} + \text{impurezza B [\%]})$$

Agenzia Italiana del Farmaco