



STAMICIS 1 mg

Kit per preparazione radiofarmaceutica

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

STAMICIS 1 mg
Kit per preparazione radiofarmaceutica

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene 1 mg di Tetrakis (2-metossi-isobutil-isonitrile) rame(I) tetrafluoroborato.

Il radioisotopo non è incluso nel kit.

Eccipienti:
Un ml di soluzione contiene 4,5 mg di sodio

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.

Dopo la ricostituzione con sodio pertechnetato (^{99m}Tc) in soluzione per iniezione, si ottiene una soluzione di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi indicata per:

Scintigrafia miocardica perfusoria

Rilevazione e localizzazione delle patologie delle arterie coronarie e infarto miocardico.

Valutazione della funzione ventricolare globale

Tecnica di primo passaggio per la determinazione della frazione di eiezione e/o ECG triggered, gated SPECT (acquisizione tomografica delle immagini sincronizzata con l'elettrocardiogramma) per la valutazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra, dei volumi e del movimento regionale delle pareti.

Scintimammografia per la rilevazione di sospetto carcinoma mammario

Rilevazione di sospetto carcinoma mammario in caso di mammografia dubbia, inadatta o imprecisa.

Localizzazione di tessuto paratiroideo iperfunzionante in pazienti con iperparatiroidismo ricorrente o persistente, nonché in pazienti in attesa di sottoporsi a intervento chirurgico delle ghiandole paratiroidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Medicinale solo per iniezione endovenosa.

A causa del potenziale rischio di danno ai tessuti, si raccomanda rigorosamente di evitare lo stravasamento del prodotto radioattivo durante l'iniezione.

Il medicinale deve essere ricostituito prima dell'uso con sodio pertecnetato (^{99m}Tc) in soluzione iniettabile. La soluzione di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi ottenuta è una soluzione trasparente e incolore, priva di particelle visibili.

Per le istruzioni riguardo alla preparazione e al controllo della purezza radiochimica del radiofarmaco, vedere paragrafo 12.

Posologia

Adulti

L'intervallo di attività suggerito per l'uso endovenoso in un paziente di peso medio (70 kg) è:

Scintigrafia miocardica perfusoria: 400-900 MBq.

Valutazione della funzione ventricolare globale: 600-800 MBq iniettati in bolo.

Per la diagnosi di patologia cardiaca ischemica sono necessarie due iniezioni (sotto stress e a riposo) al fine di distinguere il ridotto assorbimento miocardico transitorio dal persistente.

L'intervallo di attività raccomandato per la diagnosi di malattia cardiaca ischemica secondo le linee guida europee sulle procedure 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.

Per il protocollo di un giorno non devono essere somministrati complessivamente più di 2000 MBq, mentre per il protocollo di due giorni la dose non deve superare i 1800 MBq. Per il protocollo di un giorno, le due iniezioni (sotto stress e a riposo) devono essere eseguite a distanza di almeno due ore, ma possono essere effettuate in qualsiasi ordine. Dopo l'iniezione in condizioni di stress, sarà necessario favorire l'esercizio per un ulteriore minuto (se possibile).

Per la diagnosi di infarto miocardico, può essere sufficiente una sola iniezione a riposo.

L'iniezione di attività superiori ai DRL (Livelli di riferimento diagnostico) locali deve essere giustificata.

Scinti-mammografia per la rilevazione di sospetto carcinoma del seno: 750-1000 MBq iniettati in bolo nel braccio opposto al sito della lesione.

Localizzazione del tessuto paratiroideo iperfunzionante: 200-1000 MBq iniettati in bolo (in ogni caso l'attività impiegata deve essere la minima ragionevolmente indispensabile). L'attività usuale è di 740 MBq.

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state completamente stabilite.

Si deve sempre considerare la possibilità di ricorrere a metodi alternativi che non impieghino radiazioni ionizzanti.

L'uso del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi nei bambini e negli adolescenti deve essere preso in considerazione con molta cautela, tenendo conto delle esigenze cliniche e valutando il rapporto di rischio/beneficio in questo gruppo di pazienti. Le attività da somministrare ai pazienti pediatrici devono essere modificate in conformità con le raccomandazioni del Pediatric Task Group dell'Associazione europea di medicina nucleare (EANM) del 1990. Tale attività può essere determinata a partire dall'attività raccomandata per gli adulti in base alla massa corporea, moltiplicando per i coefficienti riportati nella tabella che segue:

3 kg = 0,10	12 kg = 0,32	22 kg = 0,50	32 kg = 0,62	42 kg = 0,78	52-54 kg = 0,90
4 kg = 0,14	14 kg = 0,36	24 kg = 0,53	34 kg = 0,64	44 kg = 0,80	56-58 kg = 0,92
6 kg = 0,19	16 kg = 0,40	26 kg = 0,56	36 kg = 0,66	46 kg = 0,82	60-62 kg = 0,96
8 kg = 0,23	18 kg = 0,44	28 kg = 0,58	38 kg = 0,68	48 kg = 0,85	64-66 kg = 0,98
10 kg = 0,27	20 kg = 0,46	30 kg = 0,60	40 kg = 0,70	50 kg = 0,88	68 kg = 0,99

Metodo di somministrazione ed esame scintigrafico

Scintigrafia miocardica perfusoria

Se possibile, i pazienti dovrebbero restare a digiuno per almeno quattro ore prima dell'esame. Si raccomanda che i pazienti assumano un leggero pasto contenente grassi o bevano uno o due bicchieri di latte dopo ciascuna iniezione, prima dell'acquisizione delle immagini. Questo favorirà una rapida clearance epatobiliare del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi con conseguente minore attività epatica visibile nelle immagini.

L'acquisizione delle immagini potrà avere inizio dopo circa 60 minuti dall'iniezione in modo da consentire la clearance epatobiliare. Periodi di attesa più lunghi possono essere necessari per l'acquisizione di immagini a riposo e sotto stress con i soli vasodilatatori a causa del rischio di una maggiore attività sottodiaframmatica del ^{99m}Tc . Non vi sono evidenze che giustifichino variazioni significative della concentrazione o redistribuzione del tracciante miocardico, pertanto è possibile eseguire l'acquisizione delle immagini fino a 6 ore dopo l'iniezione. L'esame può essere eseguito in protocolli di uno o due giorni.

Preferibilmente, l'acquisizione di immagini tomografiche (SPECT) con o senza ECG gating (acquisizione tomografica delle immagini sincronizzata con l'elettrocardiogramma) deve essere eseguita in conformità alle attuali linee guida internazionali.

Acquisizione delle immagini del seno:

Il prodotto viene somministrato in una vena del braccio contro-laterale al seno con la sospetta anomalia. Se la patologia è bilaterale, l'ideale è somministrare l'iniezione in una vena dorsale del piede.

Il momento ottimale per iniziare l'acquisizione delle immagini del seno è 5 – 10 minuti dopo l'iniezione tenendo la paziente in posizione prona lasciando pendere liberamente la mammella. A distanza di 10 minuti si può procedere all'acquisizione dell'immagine laterale del seno di cui si sospetta la presenza di massa tumorale tenendo l'apparecchio il più possibile vicino al seno.

La paziente deve quindi essere riposizionata in modo tale da lasciar pendere la mammella contro-laterale della quale si acquisirà un'immagine laterale. Quindi si dovrà acquisire un'immagine anteriore con la paziente distesa in posizione supina con le braccia dietro la testa.

Acquisizione dell'immagine della paratiroide

L'acquisizione dipende dal protocollo scelto. Gli studi più diffusi riguardano le tecniche in doppia fase e/o di sottrazione, che possono essere eseguite contemporaneamente.

- Tecnica di sottrazione per l'attività della tiroide:

Al fine di visualizzare la paratiroide, è possibile somministrare dapprima il pertecnetato (^{99m}Tc) oppure lo iodio (^{123}I), seguito da tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi, oppure cominciare con la somministrazione di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi seguita dalla somministrazione di pertecnetato (^{99m}Tc).

Quando si utilizza lo iodio (^{123}I), vengono somministrati da 10 a 20 MBq di iodio (^{123}I) per via orale. Quattro ore dopo la somministrazione di ^{123}I , si procede all'acquisizione di immagini del collo e del torace. Una volta acquisite le immagini con lo iodio (^{123}I), vengono iniettati da 185 a 370 MBq di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi e le immagini vengono acquisite 10 minuti dopo l'iniezione in doppia acquisizione con 2 picchi di energia gamma (140 keV per il tecnezio (^{99m}Tc) e 159 keV per lo iodio (^{123}I)).

Quando si utilizza il pertecnetato (^{99m}Tc) per visualizzare la paratiroide, si procede all'iniezione di 40-150 MBq di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) e, a distanza di 30 minuti, si acquisiscono le immagini del collo e del torace. Quindi si iniettano 185-370 MBq di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi e si esegue una seconda acquisizione di immagini a distanza di 10 minuti.

- Studio in doppia fase:

Si procede all'iniezione di 350-1000 MBq di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi. Si ottengono numerose immagini immediate (10 min. dopo l'iniezione) e ritardate (1,5 - 2,5 h dopo l'iniezione).

In caso di insufficienza renale, l'esposizione alle radiazioni ionizzanti può essere aumentata. Questo deve essere tenuto in considerazione nel calcolo dell'attività che si intende somministrare.

In generale, la scelta dell'attività per pazienti con ridotta funzione epatica dovrebbe essere fatta con cautela, cominciando solitamente dal livello di dosaggio più basso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Durante le prime ore successive all'iniezione sarà necessario idratare adeguatamente il paziente e farlo urinare spesso al fine di ridurre l'irradiazione della vescica.

In neonati, bambini, ragazzini e adolescenti, occorre prestare particolare attenzione alla dose efficace per MBq che è maggiore rispetto a quella degli adulti, vedere paragrafi 4.2 e 11.

Nelle indagini di scintigrafia miocardica in condizioni di stress, si dovranno tenere presenti le controindicazioni e precauzioni generali associate all'induzione di stress ergometrico e farmacologico.

È possibile che non tutte le lesioni del seno con diametro inferiore a 1 cm siano rilevate mediante la scintimammografia in quanto la sensibilità del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi per la rilevazione di tali lesioni è del 52% rispetto alla diagnosi istologica. Un risultato negativo dell'esame non esclude il tumore della mammella in particolare in una lesione così piccola.

Gli agenti radiofarmaceutici devono essere utilizzati esclusivamente da personale qualificato con la dovuta autorizzazione del governo per l'utilizzo e la manipolazione dei radionuclidi. Ricezione, conservazione, manipolazione, trasferimento e smaltimento di questi prodotti sono sottoposti alle normative e/o adeguate autorizzazioni emessi dalle autorità locali competenti.

Per ciascun paziente, l'esposizione alle radiazioni ionizzanti deve essere giustificata in base ai probabili benefici. La dose di radioattività somministrata deve essere tale che la risultante dose di radiazioni sia la più bassa ragionevolmente conseguibile tenendo presente la necessità di ottenere il risultato diagnostico o terapeutico desiderato.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare gli standard relativi sia alla radioprotezione, sia alla qualità farmaceutica. È necessario seguire adeguate procedure di asepsi per soddisfare i requisiti stabiliti dalle Buone Prassi di Fabbricazione Farmaceutica.

Gravidanza, vedere paragrafo 4.6.

Avvertenze relative agli eccipienti:

Un flaconcino di questo prodotto medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg), quindi è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

A tutt'oggi non sono stati effettuati studi di interazione con altri farmaci. I medicinali che influiscono sulla funzione del miocardio e/o sul flusso sanguigno possono determinare risultati falsi negativi nella diagnosi delle malattie delle arterie coronarie. Per tale ragione, l'assunzione concomitante di altri farmaci deve essere tenuta in considerazione nell'interpretazione dei risultati dell'esame scintigrafico.

4.6 Gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Quando è necessario somministrare medicinali radioattivi a donne potenzialmente fertili, si devono sempre assumere informazioni su una possibile gravidanza. Ove non sia provato il contrario, qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in gravidanza. In caso di dubbio è importante che l'esposizione alle radiazioni sia la minima necessaria per ottenere le informazioni cliniche richieste. Si deve sempre considerare la possibilità di metodi alternativi che non impieghino radiazioni ionizzanti.

Donne in gravidanza

Nelle donne in stato di gravidanza le metodiche che utilizzano radionuclidi generano radiazioni che coinvolgono il feto. Durante la gravidanza devono essere eseguite solo indagini essenziali qualora i probabili vantaggi superino di gran lunga il rischio che corrono la madre e il feto.

Allattamento

Prima di somministrare un medicinale radioattivo a una madre che allatta al seno si dovrà prendere in considerazione se l'indagine possa essere ragionevolmente rinviata fino al termine dell'allattamento e se sia stata fatta la scelta del radio farmaco più adatto, tenendo conto della secrezione della radioattività nel latte materno.

Se la somministrazione del medicinale radioattivo è ritenuta necessaria, l'allattamento al seno deve essere interrotto per 24 ore e il latte prodotto durante tale periodo deve essere gettato via.

Durante tale periodo si dovrà evitare il contatto ravvicinato con neonati.

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

STAMICIS non influisce sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La tabella seguente illustra le frequenze degli effetti indesiderati:

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 ($< 1/10.000$)
Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: Reazioni gravi di ipersensibilità come dispnea, ipotensione, bradicardia, astenia e vomito (solitamente entro due ore dalla somministrazione), angioedema.

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: Mal di testa.

Raro: Crisi convulsive (subito dopo la somministrazione), sincope.

Patologie cardiache

Non comune: Dolore al petto/angina pectoris, ECG anomalo.

Raro: Aritmia.

Patologie gastrointestinali:

Non comune: Nausea.

Raro: Dolori addominali.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: Reazioni allergiche della cute e delle mucose con esantema (prurito, orticaria, edema), vasodilatazione, reazioni locali nel sito di iniezione, ipoestesia e parestesia, arrossamento.

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

Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili): Eritema multiforme.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: Immediatamente dopo l'iniezione, si può osservare un sapore metallico o amaro, in parte in combinazione con secchezza delle fauci e alterazione del senso dell'olfatto.

Raro: Febbre, stanchezza, capogiri, dolore transitorio simile ad artrite.

Altre cause

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti può indurre il cancro e potenzialmente l'insorgenza di difetti ereditari. Poiché la maggior parte delle indagini di diagnostica nucleare con l'uso di farmaci vengono eseguite con dosi di radiazioni basse, inferiori a 20 mSv, questi eventi avversi si dovrebbero verificare con probabilità limitata. La dose efficace calcolata, derivante dalla somministrazione di un'attività pari a 2000 MBq (500 MBq a riposo e 1500 MBq sotto stress) per un protocollo di un giorno, è di 16,3 mSv.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi, si deve ridurre la dose assorbita dal paziente aumentando il più possibile l'eliminazione del radionuclide mediante frequente svuotamento della vescica e defecazione.

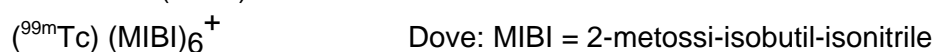
5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: radiofarmaci per uso diagnostico, composti di tecnezio (^{99m}Tc),
Codice ATC: V09GA01

Non sono previsti effetti farmacodinamici in seguito alla somministrazione del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi.

Dopo la ricostituzione con il sodio pertecnetato (^{99m}Tc) in soluzione per iniezioni, si forma il seguente complesso tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi:



Se somministrato nelle normali attività e nel modo abituale, il tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi non produce effetti farmacodinamici rilevabili clinicamente.

L'assorbimento del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi da parte dei tessuti dipende principalmente dalla vascolarizzazione che generalmente aumenta nei tessuti tumorali. A causa della sua lipofilia e della carica positiva, il complesso del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi attraversa la membrana cellulare e si concentra nella zona della cella con maggiore carica negativa, vale a dire i mitocondri.

Acquisizione dell'immagine cardiaca

Il tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi si lega alla membrana mitocondriale e un potenziale di membrana mitocondriale intatto è importante per il legame intracellulare.

L'assorbimento del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi nel miocardio è proporzionale al flusso ematico, entro i limiti del flusso fisiologico. Il tasso di assorbimento passivo è determinato dalla permeabilità della membrana da parte del farmaco e dalla superficie dei letti vascolari a cui è esposto. Poiché il tracciante radioattivo entra nella cellula per diffusione, in caso di portata elevata (> 2,0 ml/g/min) il flusso ematico sarà sottostimato.

Nei casi di variazione del flusso coronarico da 0,52 a 3,19 ml/g/min, l'estrazione miocardica del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi ha raggiunto una media di 0,38 +/- 0,09. Il tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi viene rapidamente distribuito dal sangue nei tessuti. Cinque minuti dopo l'iniezione soltanto l'8 per cento dell'attività iniettata rimane ancora in circolo.

Nel tempo la ridistribuzione del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi è minima. Questo può influire sulla rilevazione delle lesioni in quanto l'eliminazione differenziale tra il miocardio normale e il miocardio ischemico con il tempo può risultare in una riduzione della dimensione o della gravità del difetto.

Acquisizione delle immagini del seno

È stato dimostrato che la concentrazione cellulare del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi aumenta nel tessuto tumorale della mammella probabilmente a causa dell'elevato contenuto di mitocondri presenti nelle cellule tumorali e dell'elevato potenziale delle cellule tumorali nella membrana.

Parecchi studi in vitro hanno dimostrato che il tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi è un substrato della P-glicoproteina. È stata stabilita una correlazione diretta tra l'espressione della P-glicoproteina e l'eliminazione del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi dai tumori. La sovraespressione cellulare della P-glicoproteina potrebbe produrre immagini di tumori false negative, in particolare per i tumori di diametro superiore a 1 cm.

Acquisizione delle immagini della paratiroide

Nell'adenoma delle ghiandole paratiroidi il flusso sanguigno e il numero di mitocondri risultano aumentati.

Questa situazione può spiegare l'elevato assorbimento e captazione del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi nell'adenoma paratiroideo.

La localizzazione del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi sembra dipendere dal flusso ematico verso i tessuti, dalla concentrazione di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi presente nei tessuti e dalle dimensioni dell'adenoma paratiroideo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi è un complesso cationico che si accumula nei tessuti vitali del miocardio in proporzione al flusso ematico coronarico della regione.

Dal sangue, il tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi viene rapidamente distribuito nei tessuti: 5 minuti dopo l'iniezione soltanto l'8% della dose iniettata rimane ancora in circolo.

Assorbimento miocardico

L'assorbimento miocardico che dipende dal flusso coronarico è pari all'1,5% della dose iniettata sotto stress e all'1,2% della dose somministrata a riposo. Esperimenti sugli animali hanno dimostrato che l'assorbimento non dipende dalla capacità funzionale della pompa sodio-potassio. Le cellule danneggiate in modo irreversibile tuttavia non assorbono il tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi. Il livello di estrazione miocardica è ridotto dall'ipossia.

Nel cane la clearance della frazione miocardica è minima e la redistribuzione è insignificante per almeno 4 ore dall'ischemia indotta. Dal sangue il tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi viene rapidamente distribuito nei tessuti: 5 minuti dopo l'iniezione soltanto l'8% della dose iniettata rimane ancora in circolo.

Tuttavia, alcuni studi clinici e sperimentali indicano una redistribuzione in aree gravemente ischemiche. Non è stata stabilita una potenziale influenza sulla qualità diagnostica del test.

Scintimammografia

Il tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi si accumula in vari neoplasmi e in modo più marcato nei mitocondri. Il suo assorbimento è collegato all'aumento del metabolismo energetico e alla proliferazione cellulare. L'accumulo cellulare si riduce in caso di sovraespressione delle proteine resistenti alle terapie multifarmaco.

Acquisizione delle immagini del tessuto paratiroide iperfunzionante

Il tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi si localizza sia nel tessuto paratiroideo sia nel tessuto tiroideo funzionante ma di solito viene eliminato dal tessuto tiroideo normale più rapidamente che dal tessuto paratiroideo anomalo.

Eliminazione

La principale via metabolica per la clearance del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi è costituita dal sistema epatobiliare. L'attività proveniente dalla cistifellea è visibile nell'intestino nell'arco di un'ora dall'iniezione. Il 27% circa della dose iniettata viene eliminata per via renale a distanza di 24 ore e il 33% circa della dose iniettata viene eliminata attraverso le feci nell'arco di 48 ore.

Emivita

Il $T_{1/2}$ biologico nel miocardio è di circa 7 ore a riposo e sotto stress. Il $T_{1/2}$ effettivo (che comprende l'emivita biologica e fisica) è di circa 3 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità endovenosa acuta condotti su topi, ratti e cani, la dose più bassa del kit ricostituito che ha causato decessi è stata di 7 mg/kg (espressa come contenuto di $\text{Cu (MIBI)}_4 \text{BF}_4$) nelle femmine di ratto, corrispondente a 500 volte la dose massima per l'uomo (MHD) pari a 0,014 mg/per gli adulti (70 kg).

Non sono stati evidenziati effetti collegati al trattamento, né nei ratti né nei cani, dopo somministrazioni ripetute di dosi del kit ricostituito, pari rispettivamente a 0,42 mg/kg (30 volte la MHD) e a 0,07 mg/kg (5 volte la MHD) per un periodo di 28 giorni.

Non sono stati effettuati studi sulla tossicità riproduttiva.

Il $\text{Cu (MIBI)}_4 \text{BF}_4$ non ha evidenziato attività genotossica nei test di Ames, nei dosaggi CHO/HPRT e nel test di scambio di cromatidi fratelli.

In vitro, in concentrazioni citotossiche, si è osservato un aumento dell'aberrazione cromosomica nel dosaggio dei linfociti umani. Non si sono osservate attività genotossiche nel test del micronucleo condotto in vivo nel topo in dosi da 9 mg/kg.

Non sono stati condotti studi per la valutazione del potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro stannoso diidrato
Cisteina cloridrato monoidrato
Sodio citrato
Mannitolo

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Kit: 1 anno

Prodotto marcato: dopo la ricostituzione, conservare in frigorifero (2-8°C) e utilizzare entro 10 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.
Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino multidose di vetro da 15 mL, vetro borosilicato di tipo 1 chiuso con tappo di gomma bromobutile e sigillo di alluminio.

Dimensioni della confezione: 5 flaconcini

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CIS bio S.P.A.
C.so ITALIA, 13
20122 Milano

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

AIC n. 038805014/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

03/07/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/2009

11. DOSIMETRIA

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

I dati elencati di seguito sono tratti dall'ICRP 80 e sono calcolati tenendo presenti i seguenti presupposti: in seguito all'iniezione endovenosa la sostanza viene eliminata rapidamente dal sangue e si accumula principalmente nei tessuti muscolari (compreso il cuore), nel fegato, nei reni e in piccole quantità nelle ghiandole salivari e nella tiroide. Quando la sostanza viene iniettata in concomitanza con un test da stress, si verifica un considerevole aumento dell'assorbimento negli organi e nei tessuti. La sostanza viene escreta dal fegato e dai reni in proporzione rispettivamente del 75% e 25%.

Dose assorbita dopo l'iniezione di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi (soggetto a riposo)

Organo	Dose assorbita per 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
Pareti vescicali	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Superficie ossea	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Cervello	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Seni	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Cistifellea	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Apparato digerente:					
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	0,15
Intestino crasso superiore	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
Intestino crasso inferiore	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Cuore	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Reni	0,036	0,043	0,059	0,085	0,15
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
Ovaie	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Pancreas	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Midollo osseo	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
Altri organi	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Dose efficace [mSv/MBq]	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Dosi assorbite dopo l'iniezione di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi (esercizio fisico)

Organo	Dose assorbita per attività somministrata [mGy/MBq] (test durante l'esercizio fisico)				
	Adulto	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Ghiandole surrenali	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Pareti vescicali	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Superficie ossea	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Cervello	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Seni	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Cistifellea	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Apparato digerente:					
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	0,12
Intestino crasso superiore	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13
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	0,11
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
Ovaie	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Pancreas	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Midollo osseo	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
Altri organi	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Dose efficace [mSv/MBq]	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

Scintigrafia miocardica perfusoria

La dose efficace calcolata, derivante dalla somministrazione di un'attività di 1800 MBq (900 MBq sotto stress e 900 MBq a riposo) per un protocollo di due giorni, è di 15,2 mSv.

La dose efficace calcolata, derivante dalla somministrazione di un'attività pari a 2000 MBq (500 MBq a riposo e 1500 MBq sotto stress) per un protocollo di un giorno, è di 16,3 mSv.

Valutazione della funzione ventricolare

Dopo l'iniezione di 800 MBq, la dose efficace è di 7,2 mSv a riposo. Dopo l'iniezione di 800 MBq, la dose efficace è di 6,3 mSv sotto stress.

Scintimammografia

Dopo l'iniezione di 1000 MBq, la dose efficace è di 9,0 mSv.

Acquisizione dell'immagine del tessuto paratiroideo iperfunzionante

Dopo la somministrazione di 1000 MBq, la dose efficace è di 9,0 mSv.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Ricostituire con sodio pertecnetato (^{99m}Tc), soluzione per iniezione, Ph. Eur.

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

Questo prodotto non contiene conservanti batteriostatici.

Il prodotto liofilizzato è confezionato in atmosfera di azoto.

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

La preparazione del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi, una volta prelevato dal kit, deve essere eseguita in conformità con la seguente procedura in ottemperanza con le norme di asepsi e radioprotezione:

A. Procedura di ebollizione

- 1 Durante la procedura di preparazione indossare guanti impermeabili. Rimuovere il disco di plastica dal flaconcino e disinfettare la superficie del tappo dello stesso.
- 2 Porre il flaconcino in un idoneo contenitore dotato di protezione dalle radiazioni, etichettato adeguatamente con data e ora della preparazione, volume e attività.
- 3 Mediante una siringa sterile dotata di adeguato schermo protettivo prelevare in condizioni asettiche, circa 1-3 mL della soluzione sterile, non pirogena di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) (da 200 MBq a 11 GBq).
- 4 Dispensare in condizioni asettiche la soluzione di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) nel flaconcino nel contenitore di piombo protettivo. Senza ritirare l'ago, rimuovere un volume pari allo spazio di testa in modo da mantenere la pressione atmosferica all'interno del flaconcino.
- 5 Agitare energicamente, capovolgendo il flaconcino con 5-10 movimenti rapidi.

6 Rimuovere il flaconcino dalla protezione di piombo e metterlo **dritto** in un idoneo bagnomaria bollente in modo tale che il flaconcino non venga a diretto contatto con il fondo del bagno e lasciarlo bollire per 10 minuti. Il bagnomaria deve essere dotato di un apposito schermo protettivo. I 10 minuti decorrono a partire dal momento in cui l'acqua **ricomincia a bollire**.

Nota: Durante la fase di bollitura il flaconcino **deve** rimanere in posizione eretta. Utilizzare un contenitore per bagnomaria tale da lasciare che il tappo del flaconcino superi il livello dell'acqua.

7 Rimuovere il flaconcino dal bagnomaria e lasciarlo raffreddare per 15 minuti.

8 Ispezionare a occhio nudo il contenuto del flaconcino per verificare l'assenza di particolato e di scoloritura prima della somministrazione.

9 Estrarre in condizioni asettiche il tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi mediante una siringa sterile dotata di adeguato schermo protettivo. Utilizzare entro 10 ore dalla preparazione.

10 Prima della somministrazione al paziente controllare la purezza radiochimica in conformità con il metodo TLC radio dettagliato di seguito.

B. Procedura con blocchi riscaldatori

1 Durante la procedura di preparazione indossare guanti impermeabili. Rimuovere il disco di plastica dal flaconcino del kit e disinfettare la superficie del tappo dello stesso.

2 Porre il flaconcino in un idoneo contenitore dotato di protezione dalle radiazioni, etichettato adeguatamente con data e ora della preparazione, volume e attività.

3 Mediante una siringa sterile dotata di adeguato schermo protettivo prelevare in condizioni asettiche, circa 1-3 mL della soluzione sterile, non pirogena di sodio pertechnetato (^{99m}Tc) (da 200 MBq a 11,1 GBq).

4 Dispensare in condizioni asettiche la soluzione di sodio pertechnetato (^{99m}Tc) nel flaconcino nel contenitore di piombo protettivo. Senza ritirare l'ago, rimuovere un volume pari allo spazio di testa in modo da mantenere la pressione atmosferica all'interno del flaconcino.

5 Agitare energicamente, capovolgendo il flaconcino con 5-10 movimenti rapidi.

6 Mettere il flaconcino nel blocco riscaldatore, precedentemente riscaldato a 100°C, e incubare per 15 minuti. Il blocco riscaldatore deve avere dimensioni adatte al flaconcino, al fine di assicurare un corretto trasferimento del calore dal dispositivo riscaldatore al contenuto del flaconcino. Rimuovere il flaconcino dal blocco riscaldatore e lasciarlo raffreddare per 15 minuti.

7 Ispezionare a occhio nudo il contenuto del flaconcino per verificare l'assenza di particolato e di scoloritura prima della somministrazione.

8 Estrarre in condizioni asettiche il tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi mediante una siringa sterile dotata di adeguato schermo protettivo.

9 Utilizzare entro 10 ore dalla preparazione.

10 Prima della somministrazione al paziente controllare la purezza radiochimica in conformità con il metodo TLC radio dettagliato di seguito.

Controllo di qualità della purezza radiochimica

Metodo

Cromatografia su strato sottile

Materiali

- 1 Piastra di ossido di alluminio, J.T. Baker "Baker-flex" IB-FTLC , pretagliata, delle dimensioni di 2,5 cm x 7,5 cm.
- 2 Etanolo 768 g/L
- 3 Misuratore di radioattività per misurare la radioattività in un intervallo di 0,7 - 12 GBq.
- 4 Siringa da 1 mL con un ago calibro 22-26.
- 5 Piccolo serbatoio di sviluppo con coperchio (è sufficiente un beaker da 100 mL coperto da una pellicola di plastica).

Procedura

- 1 Dispensare nel serbatoio di sviluppo (beaker) una quantità di etanolo sufficiente a ottenere una profondità di 3-4 mm di solvente. Coprire il serbatoio (beaker) con la pellicola di plastica e lasciarlo equilibrare per circa 10 minuti.
- 2 Con una siringa da 1 mL con ago calibro 22-26, versare una goccia di etanolo sulla piastra TLC di ossido di alluminio a 1,5 cm dal fondo. Non lasciar asciugare la goccia di etanolo.
- 3 Dispensare una goccia della soluzione del kit sulla goccia di etanolo. Lasciar asciugare la goccia. **Non riscaldare.**
- 4 Sviluppare la piastra finché il solvente sale a una distanza di 5,0 cm dalla goccia depositata.
- 5 Tagliare la strip a 4,0 cm dal fondo e misurare il tasso di conta di ciascun pezzo nel misuratore di radioattività.
- 6 Calcolare la % di purezza radiochimica come segue:

$$\text{di tecnezio } (^{99m}\text{Tc}) \text{ sestamibi} = \frac{(\text{Percentuale alta di attività})}{(\text{Attività totale})} \times 100$$

La purezza radiochimica deve risultare superiore o uguale al 94 % altrimenti la preparazione deve essere eliminata.

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