

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gallio (^{67}Ga) citrato Curium Netherlands 37 MBq/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Gallio (^{67}Ga) come gallio citrato: 37 MBq/ml alla data e ora di calibrazione (*Activity Reference Time, ART*).

Caratteristiche fisiche del gallio-67:

Il gallio-67 è prodotto mediante ciclotrone e decade con un'emivita di 3,3 giorni (78,3 ore) formando zinco stabile (^{67}Zn).

Caratteristiche di emissione:

Raggi gamma 93 keV (abbondanza 38%)

Raggi gamma 185 keV (abbondanza 21%)

Raggi gamma 300 keV (abbondanza 16,8%)

Eccipienti con effetti noti:

Alcool benzilico: 9 mg/ml.

Sodio: 0,14 mmol/ml.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida, incolore, con un pH compreso tra 5,0 e 8,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Questo medicinale è solo per uso diagnostico.

- Radiofarmaco non specifico destinato alla diagnostica per immagini oncologica e/o alla localizzazione tumorale

Il gallio può essere usato in combinazione con altre modalità di diagnostica per immagini nella diagnosi, stadiazione e successiva terapia dei linfomi maligni come il linfoma di Hodgkin e i linfomi non Hodgkin. Può essere anche utile successivamente per stabilire la risposta alla chemioterapia. La diagnostica per immagini con gallio-67 può essere utile nella diagnosi delle neoplasie bronchiali, perché consente di stabilire l'estensione della diffusione mediastinica. È stata anche usata per verificare, con livelli variabili di affidabilità, il grado di disseminazione di altre neoplasie maligne primarie.

- Localizzazione delle lesioni infiammatorie

Il gallio può essere usato per stabilire una diagnosi in specifiche patologie infiammatorie, soprattutto quelle che interessano il polmone, come ad esempio la sarcoidosi e le infezioni opportunistiche da *Pneumocystis carinii*. Nella sarcoidosi e nelle patologie polmonari interstiziali, la captazione è influenzata dal grado di attività della malattia. Il gallio-67 può essere utile nella caratterizzazione e/o localizzazione delle lesioni infiammatorie extrapolmonari, come ad esempio la linfadenopatia tubercolare o nell'indagine della febbre

di origine sconosciuta. Il gallio fornisce solo un'evidenza non specifica dei siti infiammatori corporei, rendendo necessario l'uso di altre tecniche di diagnostica per immagini o procedure biotiche per integrare le informazioni ottenute.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e anziani

Il range di attività raccomandata per un paziente di peso corporeo medio di 70 kg è 74-185 MBq. Attività di 37 MBq possono essere adeguate per il successivo follow-up del grado di attività della malattia nei pazienti con malattia polmonare interstiziale. La diagnostica per immagini oncologica, ad esempio la SPECT, può richiedere attività maggiori (fino a 260 MBq). Ciò avviene più frequentemente nella stadiazione dei linfomi mediastinici.

Compromissione renale/epatica

È necessario valutare attentamente l'attività da somministrare nei pazienti con compromissione renale, poiché in questi pazienti esiste un rischio di aumento di esposizione alle radiazioni (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

L'esperienza sull'uso del prodotto nei bambini è limitata. L'uso nella popolazione pediatrica deve essere considerato con particolare attenzione, sulla base delle esigenze cliniche e della valutazione del rapporto beneficio/rischio in questa fascia di età. Qualora non fossero disponibili metodi diagnostici alternativi che non impieghino radiazioni ionizzanti o lo studio FDG PET, la scintigrafia con gallio (^{67}Ga) citrato può essere utilizzata in casi di malignità dimostrata (vedere paragrafo 4.3)

Gallio (^{67}Ga) citrato soluzione iniettabile non deve essere somministrato a bambini prematuri o neonati.

Le attività da somministrare a bambini ed adolescenti possono essere calcolate seguendo le linee guida della European Association of Nuclear Medicine (EANM maggio 2008), servendosi della seguente formula e del fattore di correzione corrispondente alla massa corporea del paziente pediatrico (vedere Tabella 1).

Attività somministrata [MBq] = 5,6 MBq x Fattore di correzione (Tabella 1), con un'attività minima pari a 10 MBq necessaria ad ottenere immagini di qualità soddisfacente.

Tabella 1

Peso	Moltiplicatore	Peso	Moltiplicatore	Peso	Moltiplicatore
3	1	22	5,29	42	9,14
4	1,14	24	5,71	44	9,57
6	1,71	26	6,14	46	10,00
8	2,14	28	6,43	48	10,29
10	2,71	30	6,86	50	10,71
12	3,14	32	7,29	52-54	11,29
14	3,57	34	7,72	56-58	12,00
16	4,00	36	8,00	60-62	12,71
18	4,43	38	8,43	64-66	13,43
20	4,86	40	8,86	68	14,00

Modo di somministrazione

Uso multidose.

Somministrazione mediante iniezione endovenosa.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale, vedere paragrafo 12.

Per la preparazione del paziente, vedere paragrafo 4.4.

Acquisizione delle immagini

La acquisizione delle immagini può essere effettuata 24 - 92 ore dopo la somministrazione, sebbene, nel caso dei tumori, sia preferibile eseguirla il 2° o 3° giorno. Nelle indagini sulle lesioni infiammatorie, può essere inoltre utile una scintigrafia precoce, possibilmente entro 4 ore dalla somministrazione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Gravidanza
- Allattamento
- Controindicato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età, eccetto nei casi di cancro diagnosticato
- Questo medicinale contiene alcool benzilico e pertanto non deve essere somministrato a neonati prematuri o a neonati

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La scintigrafia con gallio (^{67}Ga) citrato può essere utilizzata solo nei casi in cui l'accesso a tomografia ad emissione di positroni con (^{18}F) fluodeossiglucosio [^{18}F FDG PET] è impossibile.

Potenziale di reazioni anafilattiche o di ipersensibilità

Se si verificano reazioni di ipersensibilità o anafilattiche, è necessario interrompere immediatamente la somministrazione del medicinale e iniziare il trattamento endovenoso, se necessario. Per consentire un intervento immediato in caso di emergenza, devono essere immediatamente disponibili i medicinali e le apparecchiature necessarie, come tubo endotracheale e ventilatore.

Giustificazione del beneficio/rischio individuale

Per ogni paziente, l'esposizione alla radiazione ionizzante deve essere giustificata in rapporto al possibile beneficio. L'attività somministrata deve essere tale da garantire la dose di radiazione più bassa ragionevolmente raggiungibile per ottenere le informazioni diagnostiche.

Compromissione renale/epatica

È richiesta un'attenta valutazione del beneficio/rischio in pazienti con compromissione renale poiché è possibile un aumento dell'esposizione alle radiazioni.

Popolazione pediatrica

Per informazioni sull'uso nella popolazione pediatrica, vedere i paragrafi 4.2 e 4.3.

Questo prodotto contiene 9 mg/ml di alcool benzilico. L'alcool benzilico può causare reazioni tossiche e reazioni anafilattoidi nei neonati e nei bambini fino a 3 anni di età.

Il gallio-67 è un radionuclide con spiccato accumulo nelle ossa. Pertanto si dovrà prestare particolare attenzione in bambini molto piccoli in cui l'irradiazione delle placche terminali delle ossa in fase di crescita e nei tessuti emopoietici potrebbe richiedere una considerazione particolare.

È necessario esaminare attentamente l'indicazione dato che nei bambini la dose efficace per MBq è superiore a quella per gli adulti (vedere paragrafo 11).

Preparazione del paziente

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

Interpretazione delle immagini

È necessario prestare cautela nell'interpretazione delle immagini dei campi polmonari a distanza di 24-48 ore, poiché è possibile che si verifichi una captazione non specifica di gallio (^{67}Ga). Queste evidenze potrebbero non indicare una malattia polmonare interstiziale. La comparsa di coniugati di gallio (^{67}Ga) a livello intestinale, conseguente all'accumulo nel fegato e alla successiva secrezione biliare, può ridurre l'utilità diagnostica nel rilevare le lesioni intra-addominali. In tali casi, potrebbe essere utile la somministrazione di un lassativo prima

della acquisizione delle immagini. La somministrazione di lassativi nei pazienti diabetici insulinoindipendenti deve essere effettuata con cautela.

Dopo la procedura

Evitare la vicinanza stretta con bambini piccoli e donne in stato di gravidanza per 3 giorni dopo la somministrazione.

Avvertenze speciali

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ossia è praticamente “privo di sodio”.

Le precauzioni relative al rischio ambientale sono riportate al paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La biodistribuzione del gallio-67 può essere influenzata da un'ampia gamma di sostanze farmacologiche come agenti citotossici, immunosoppressori (compresi gli steroidi), mezzi di contrasto, fenotiazine, antidepressivi triciclici, metoclopramide, reserpina, metildopa, contraccettivi orali e stilbestrolo.

- Il pretrattamento con alcuni agenti citotossici può causare un aumento nella captazione di gallio-67 nello scheletro osseo, accompagnato da una riduzione dell'accumulo nel fegato, nei tessuti molli e anche nel tumore.

- In pazienti che erano stati sottoposti a linfangiografia con mezzo di contrasto è stata descritta una captazione polmonare non specifica e non patologica di gallio-67.

- Nei bambini sottoposti a chemioterapia e radioterapia è possibile osservare una captazione significativa di gallio-67 nella ghiandola timica. Questo riscontro non esprime una patologia ed è conseguenza dell'iperplasia secondaria.

- I farmaci che aumentano i livelli plasmatici di prolattina possono causare aumenti nella captazione di gallio-67 nel tessuto mammario.

- La terapia marziale può alterare la radiocinetica e i legami tissutali del gallio-67.

Pertanto, in questi casi è sempre necessario considerare il rischio di risultati falsi positivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Quando è necessario somministrare un radiofarmaco ad una donna in età fertile, è importante determinare se è o meno in stato di gravidanza. Si deve presumere che ogni donna che abbia saltato un ciclo sia in stato di gravidanza fino a prova contraria. In caso di dubbi su una possibile gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo, se il ciclo è molto irregolare, ecc.), devono essere proposte alla paziente tecniche alternative che non implicino l'utilizzo di radiazioni ionizzanti (se disponibili).

Gravidanza

L'utilizzo del gallio-67 è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Nelle donne in stato di gravidanza tutte le metodiche che utilizzano radionuclidi generano radiazioni che coinvolgono il feto.

Allattamento

Gallio (⁶⁷Ga) citrato viene escreto nel latte materno.

Prima di somministrare radiofarmaci a una madre che allatta, si raccomanda di valutare la possibilità di posticipare la somministrazione del radionuclide fino alla fine dell'allattamento e stabilire se è stato scelto il radiofarmaco più appropriato, tenendo presente l'emissione di attività nel latte materno. Se la somministrazione è considerata indispensabile, l'allattamento deve essere interrotto scartando il latte raccolto (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

L'effetto della somministrazione di gallio (^{67}Ga) citrato sulla fertilità non è noto.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

È stato segnalato che la somministrazione endovenosa di gallio (^{67}Ga) citrato provoca reazioni avverse di natura anafilattoide con un'incidenza stimata da 1 a 5 su 100.000 somministrazioni.

Solitamente i sintomi sono lievi e si caratterizzano come sensazione di calore, arrossamento generalizzato, eritema cutaneo, prurito e/o orticaria.

La seguente tabella riporta gli effetti indesiderati in accordo con la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); molto raro (comprese segnalazioni di casi isolati) $<1/10.000$; frequenza non nota (non può essere stimata in base ai dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termine più frequentemente riportato	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattoide	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria Prurito Eritema	Molto raro Molto raro Molto raro
Patologie vascolari	Rossore	Molto raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di calore	Molto raro

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è correlata all'induzione di tumori e ad un potenziale sviluppo di difetti ereditari. Poiché quando viene somministrata l'attività massima raccomandata di 185 MBq la dose efficace di radiazioni è pari a 18,5 mSv, la probabilità che insorgano questi eventi avversi è bassa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

4.9 Sovradosaggio

Il gallio (^{67}Ga) citrato deve essere somministrato solo per via endovenosa da personale qualificato e in ambienti autorizzati. Pertanto la possibilità di un sovradosaggio farmacologico è remota.

Nell'improbabile eventualità che venga inavvertitamente somministrata una dose eccessiva di radioattività, l'irradiazione totale di organi critici può essere ridotta somministrando per via endovenosa adeguati agenti chelanti (come per altri metalli pesanti). Inoltre, potrebbe essere indicata la somministrazione intensiva di liquidi per bocca e di lassativi, se necessario, per favorire l'eliminazione del radiofarmaco.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparazione radiofarmaceutica per uso diagnostico.

Codice ATC: V09HX01.

Meccanismo d'azione

Si ritiene che l'accumulo di gallio nel tessuto tumorale e nei siti infiammatori sia dovuto alla somiglianza del suo comportamento con quello del ferro. L'incorporazione del gallio nella transferrina, ferritina e lattoferrina è stata dimostrata *in vivo* e per quanto riguarda la transferrina anche *in vitro*.

Effetti farmacodinamici

Con i dosaggi chimici somministrati nell'uomo per le procedure di diagnostica per immagini ($< 10^{-7}$ mg/kg), si ritiene che il gallio non abbia effetti farmacodinamici clinicamente rilevanti. È noto che dosi elevate di gallio interagiscono con i tessuti corporei e gli effetti del suo prodotto di decadimento, lo zinco (> 2 g), sono descritti come tossici nell'uomo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

A distanza di 7 giorni dall'iniezione, l'organismo trattiene solitamente circa il 65% della dose somministrata. Lo scheletro è il sito principale di ritenzione del gallio (25% della dose somministrata). Altri organi che trattengono in modo evidente l'attività sono fegato, milza, reni, ghiandole lacrimali e salivari, rinofaringe e mammella (soprattutto durante l'allattamento).

Eliminazione

Durante le prime 24 ore dopo la somministrazione, il 15-25% della dose somministrata viene escreto per via renale. L'attività restante viene escreta lentamente attraverso il tratto intestinale ($t_{1/2}$ di 25 giorni).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità per singola dose endovenosa di gallio (^{67}Ga) citrato è specie-dipendente essendo significativamente più tossico nel cane che nel ratto. Il gallio ha effetti tossici cumulativi. Dosi totali di 6,5-20 mg/kg somministrate per periodi di diverse settimane possono essere letali. Queste dosi sono circa 1000 volte superiori alla massima dose di (^{67}Ga) somministrata nell'uomo per scopi diagnostici (ossia < 1 $\mu\text{g}/70$ kg).

Non sono disponibili dati sui possibili effetti mutageni o cancerogeni del gallio. È noto che il gallio ha effetti teratogeni se somministrato a dosi elevate, tuttavia non si dispone di dati sufficienti per poter stimare il rischio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato

Alcool benzilico

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

16 giorni dalla data di fine della produzione.

Dopo il primo prelievo conservare a temperatura inferiore a 30°C ed utilizzare entro 8 ore.

La data di scadenza è indicata sul confezionamento secondario e su ciascun flaconcino.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Per le condizioni di conservazione dopo il primo prelievo, 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 di vetro da 10 ml chiuso con tappo in gomma bromobutilica rivestito con fluoropolimero e sigillato con ghiera in alluminio.

Il volume di soluzione in ciascun flaconcino può variare da 2,2 ml a 5,5 ml, corrispondente a un range di 82 MBq - 205 MBq alla data e ora di calibrazione.

La confezione contiene 1 flaconcino multidose. Ciascun flaconcino è racchiuso in un contenitore schermante in piombo dello spessore appropriato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Avvertenze 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 alle normative e/o alle appropriate autorizzazioni dell'Autorità competente locale.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare le norme di radioprotezione e i requisiti di qualità farmaceutica. Devono essere adottate adeguate precauzioni di asepsi.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

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

La somministrazione deve essere effettuata in modo da minimizzare il rischio di contaminazione del prodotto e l'esposizione dell'operatore alle radiazioni. È obbligatoria una schermatura adeguata.

La somministrazione di radiofarmaci presenta rischi per le persone a contatto con il paziente a causa dell'irradiazione esterna o della contaminazione prodotta da urina, vomito ecc., si devono pertanto adottare le opportune misure di protezione contro le radiazioni in conformità alle normative nazionali.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Curium Netherlands B.V.
Westerduinweg 3
1755 LE Petten
Paesi Bassi

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

A.I.C. n. 039007012. Gallio (^{67}Ga) citrato Curium Netherlands 37 MBq/ml soluzione iniettabile. 1 flaconcino da 2,2 ml a 5,5 ml.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 Marzo 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2020

11. DOSIMETRIA

Secondo la pubblicazione 80 della ICRP (*International Commission on Radiological Protection*, Commissione internazionale per la protezione radiologica) le dosi di radiazioni assorbite dai pazienti sono le seguenti:

Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)

Organo	Adulto	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Ghiandole surrenali	0,13	0,18	0,26	0,36	0,57
Parete della vescica	0,081	0,11	0,15	0,20	0,37
Superfici ossee	0,63	0,81	1,3	2,2	5,2
Cervello	0,057	0,072	0,12	0,19	0,34
Mammella	0,047	0,061	0,093	0,15	0,29
Colecisti	0,082	0,11	0,17	0,25	0,38
Tratto GI					
Stomaco	0,069	0,090	0,14	0,21	0,39
Intestino tenue	0,059	0,074	0,11	0,16	0,28
Colon	0,16	0,20	0,33	0,54	1,0
(Intestino crasso superiore)	0,12	0,15	0,25	0,41	0,75
Intestino crasso inferiore)	0,21	0,26	0,44	0,71	1,4
Cuore	0,069	0,089	0,14	0,21	0,38
Reni	0,12	0,14	0,20	0,29	0,51
Fegato	0,12	0,15	0,23	0,33	0,61
Polmoni	0,063	0,083	0,13	0,19	0,36
Muscoli	0,060	0,076	0,12	0,18	0,35
Esofago	0,061	0,079	0,12	0,19	0,35
Ovaie	0,082	0,11	0,16	0,24	0,45
Pancreas	0,081	0,10	0,16	0,24	0,43
Midollo rosso	0,21	0,23	0,38	0,71	1,5
Pelle	0,045	0,057	0,092	0,15	0,29
Milza	0,14	0,20	0,31	0,48	0,86
Testicoli	0,056	0,72	0,11	0,18	0,33
Timo	0,061	0,079	0,12	0,19	0,35
Tiroide	0,062	0,080	0,13	0,20	0,38
Utero	0,076	0,097	0,15	0,23	0,42
Altri organi	0,061	0,078	0,12	0,19	0,35
Dose efficace (mSv/MBq)	0,10	0,13	0,20	0,33	0,64

La dose efficace risultante dalla somministrazione di un'attività (massima raccomandata) di 185 MBq in un adulto del peso di 70 kg è pari a circa 18,5 mSv. Le dosi assorbite dalle superfici ossee saranno dell'ordine di 117 mGy e la dose al midollo rosso è di 39 mGy.

Il contributo del contaminante (^{66}Ga) alla dose di radiazione fornita è inferiore allo 0,5% al momento di somministrazione del prodotto, diminuendo poi rapidamente a causa della breve emivita fisica di questo isotopo (9 ore). (^{66}Ga) è un emettitore di positroni e di radiazioni gamma.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

I prelievi devono essere eseguiti in condizioni di asepsi. Il flaconcino non deve essere aperto prima di aver disinfettato il tappo. La soluzione deve essere prelevata attraverso il tappo con una siringa monodose dotata di schermatura di piombo idonea e ago sterile monouso o mediante un sistema di applicazione automatico autorizzato all'uso.

Se l'integrità del flaconcino fosse compromessa, il prodotto non deve essere utilizzato.