

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PULMOCIS 2 mg kit per preparazione radiofarmaceutica.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene 2 mg di macroaggregati di albumina umana (macrosalb).

Il numero di macroaggregati per flaconcino varia tra 2×10^6 e 4×10^6 . Nel prodotto marcato la distribuzione delle dimensioni delle particelle è la seguente: più del 95% delle particelle misura tra 10 e 100 micrometri.

Pulmocis è prodotto a partire da albumina sierica umana derivata da donazioni di sangue umano.

Il radionuclide non fa parte del kit.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Kit per preparazione radiofarmaceutica.
Pellet bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Dopo marcatura con la soluzione radioattiva di sodio pertecnetato (^{99m}Tc), la sospensione ottenuta di tecnezio (^{99m}Tc) – albumina macroaggregati è indicata negli adulti e nella popolazione pediatrica per:

- Scintigrafia polmonare di perfusione

Per la diagnosi o l'esclusione dell'embolia polmonare in pazienti con sintomi di embolia polmonare e per il monitoraggio dell'evoluzione di un'embolia polmonare;

Per esami concomitanti a terapie che portano a riduzione significativa della perfusione polmonare regionale, quali indagine pre-operatoria di perfusione polmonare locale prima di una resezione polmonare (parziale), esame pre-operatorio e monitoraggio del decorso dei trapianti polmonari e per l'esame pre-terapeutico per pianificare la radioterapia;

In combinazione con la scintigrafia ventilatoria per la valutazione iniziale e il follow-up di pazienti con malattie polmonari ostruttive e/o restrittive gravi;

- Per la diagnosi e la quantificazione degli shunt polmonari destro-sinistro.
- Venografia con radionuclide
Come alternativa all'eco Doppler, per la venografia con radionuclide degli arti inferiori, in combinazione con la scintigrafia polmonare di perfusione in pazienti con sospetta trombosi venosa profonda degli arti inferiori insieme a embolia polmonare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere somministrato esclusivamente da personale autorizzato (vedere "Precauzioni generali" nel paragrafo 6.6).

Posologia

Pazienti adulti e anziani

L'attività endovenosa raccomandata da somministrare ad un adulto che pesa 70 kg è tra 40 e 150 MBq, con un valore intermedio di 100 MBq per la scintigrafia polmonare planare di perfusione e fino a 200 MBq per la scintigrafia polmonare di perfusione SPECT.

Il numero raccomandato medio di particelle per gli adulti deve rientrare nell'intervallo tra **100.000 e 300.000**. Non deve essere superato il numero massimo di particelle di 700.000 per somministrazione. Il numero minimo di particelle per dose somministrata deve essere 100.000 per ottenere una qualità di immagine ottimale.

Per il calcolo della quantità di particelle da somministrare, vedere paragrafo 12.

Per i pazienti adulti e anziani con grave patologia cardiovascolare, con ipertensione polmonare associata ad insufficienza respiratoria o con uno shunt destro – sinistro il numero di particelle deve essere ridotto a **100.000-200.000**.

Compromissione renale / Compromissione epatica

È necessaria un'attenta valutazione dell'attività da somministrare poiché in questi pazienti è possibile un aumento dell'esposizione alla radiazione.

Popolazione pediatrica

L'utilizzo nei bambini e negli adolescenti deve essere attentamente considerato, sulla base delle necessità cliniche e della valutazione del rapporto rischio/beneficio in questo gruppo di pazienti.

Il Paediatric Task Group di EANM (2016) raccomanda il calcolo dell'attività somministrata nella popolazione pediatrica in base al peso corporeo secondo la tabella 1.

L'attività somministrata ai bambini e agli adolescenti può essere calcolata moltiplicando un'attività basale (a scopo di calcolo) per i multipli dipendenti dal peso dati nella tabella sottostante.

$$A[\text{MBq}] \text{ somministrata} = \text{attività basale} \times \text{multiplo}$$

L'attività basale è 5,6 MBq. In ogni bambino piccolo (fino ad 1 anno) è necessaria un'attività minima di 10 MBq per ottenere immagini di qualità sufficiente.

Tabella 1: Fattori di correzione in base al peso nella popolazione pediatrica secondo la scheda di dosaggio EANM 2016:

<u>Peso [kg]</u>	<u>Multiplo</u>	<u>Peso[kg]</u>	<u>Multiplo</u>	<u>Peso [kg]</u>	<u>Multiplo</u>
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

Il numero di particelle deve essere mantenuto il più basso possibile per embolizzare non più dello 0,1% dei vasi capillari polmonari totali. Si raccomanda di calcolare il numero di particelle da somministrare a bambini e adolescenti in base alle raccomandazioni delle linee guida della Associazione europea di medicina nucleare (European Association of Nuclear Medicine, EANM) per la scintigrafia polmonare nei bambini (2007):

Peso [kg]	Numero massimo di particelle da somministrare
<10 Kg	10.000-50.000
10-20 Kg	50.000-150.000
20-35 Kg	150.000-300.000
35-50 Kg	300.000-500.000

In caso di riduzione severa nota o sospetta del letto vascolare a livello polmonare (più del 50%), il numero di particelle da somministrare deve essere ridotto in modo proporzionale. Per valutazione degli shunt destro-sinistro il numero di particelle somministrate essere ridotto a 10.000-20.000.

Modo di somministrazione

Per uso multi-dose.

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

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione e della somministrazione del medicinale

Il contenuto della siringa deve essere fatto ruotare delicatamente ancora una volta prima dell'iniezione, in modo da ottenere una distribuzione uniforme delle particelle e per evitare la formazione di aggregati di dimensioni più grandi. Deve essere usata una cannula sottile per disperdere qualsiasi complesso di aggregati presente.

Per lo stesso motivo, non deve mai essere prelevato sangue nelle siringhe perché induce la formazione di piccoli coaguli, che si manifestano nella scintigrafia come difetti falso-positivi a causa dell'occlusione delle arteriole più grandi. Se possibile, il prodotto non deve essere iniettato tramite un accesso venoso centrale, poiché questo può portare ad una miscelazione inadeguata della radioattività nell'arteria polmonare.

Il contenuto del flacone deve essere usato solamente per la preparazione della sospensione iniettabile di macroaggregati di albumina umana marcati con tecnezio-99m. La somministrazione diretta ai pazienti prima del completamento della procedura deve essere evitata.

Dopo che il paziente ha tossito e ha fatto vari respiri profondi, il medicinale viene iniettato lentamente per via endovenosa nel corso di 3-5 cicli respiratori o per almeno 30 secondi

Deve essere prestata molta attenzione affinché il prodotto radioattivo non entri nei tessuti circostanti e che il sangue non venga aspirato, altrimenti vi è il pericolo che si formino complessi di aggregati di dimensioni più grandi. Il paziente deve stare sdraiato sulla schiena durante l'iniezione o in una posizione il più vicino possibile a questa per i pazienti con ortopnea.

L'iniezione intravenosa è eseguita nella posizione supina in base alle raccomandazioni ufficiali essendo così livellate le differenze cranio caudali. D'altro canto, se viene effettuata una scintigrafia di ventilazione/perfusione, ci sono fonti che suggeriscono di effettuare l'iniezione nella stessa posizione nella quale avviene l'inalazione del gas inerte radioattivo o dell'aerosol, cioè preferibilmente in posizione seduta, e tale posizione deve essere assunta almeno 5 minuti prima. In tal modo, data la miglior ventilazione dei polmoni in posizione seduta, viene evitato il pericolo di risultati falso-positivi nell'esame sfalsato di ventilazione e perfusione.

Per la preparazione del paziente, vedere paragrafo 4.4.

Acquisizione di immagini

Le immagini polmonari si possono acquisire subito dopo l'iniezione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a uno dei componenti del prodotto marcato.
- Ipertensione polmonare grave.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Potenziabili reazioni anafilattiche o di ipersensibilità

Deve essere sempre considerata la possibilità che si verifichino reazioni di ipersensibilità gravi, comprese quelle di tipo anafilattico/anafilattoide che possono mettere in pericolo la vita o essere fatali.

Se si verificano reazioni di ipersensibilità o anafilattiche la somministrazione del medicinale deve essere interrotta immediatamente ed iniziato il trattamento per via endovenosa, se necessario.

Per consentire l'intervento immediato in caso di emergenza, i medicinali e le attrezzature necessari, come il tubo endotracheale ed il ventilatore, devono essere immediatamente disponibili.

Giustificazione del rapporto rischio/beneficio individuale

Per ciascun paziente, l'esposizione alla radiazione ionizzante deve essere giustificata in base al possibile beneficio. L'attività somministrata deve essere tale da garantire la dose di radiazione più bassa ragionevolmente raggiungibile, per ottenere il risultato diagnostico desiderato.

Nei pazienti con ipertensione polmonare, insufficienza respiratoria, shunt cardiaco destro-sinistro noto o presunto o in pazienti con trapianto polmonare, la somministrazione del tecnezio (^{99m}Tc) macrosalb richiede una particolare attenzione. In questi casi il tecnezio (^{99m}Tc) macrosalb non può essere somministrato, salvo dopo attenta analisi del beneficio/rischio.

Al fine di minimizzare la presenza di microemboli a livello della circolazione cerebrale o renale, si dovrà somministrare tecnezio (^{99m}Tc) macrosalb mediante iniezione endovenosa lenta. Il numero delle particelle deve essere tenuto il più basso possibile. Negli adulti, il numero delle particelle può essere ridotto a 100.000 - 200.000 particelle senza pregiudicare la qualità delle immagini per la rilevazione di difetti di perfusione. Si può verificare una distribuzione eterogenea della radioattività quando il numero delle particelle scende sotto le 100.000 unità.

Compromissione renale/compromissione epatica

Nei pazienti con funzionalità renale/epatica ridotta è necessaria una accurata valutazione del rapporto/rischio beneficio dal momento che in questi pazienti è possibile un'aumentata esposizione alle radiazioni (vedere paragrafo 4.2.).

Popolazione pediatrica

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

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

Preparazione del paziente

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

Un blocco della tiroide prima dell'iniezione della sospensione di tecnezio (^{99m}Tc) macrosalb può aiutare a ridurre l'esposizione della tiroide alla radiazione riducendo l'assorbimento di tecnezio (^{99m}Tc) pertecnetato da parte della tiroide che porta a minori quantità prodotte dal metabolismo.

Dopo la procedura

Deve essere limitato il contatto ravvicinato con bambini e donne in gravidanza nelle prime 12 ore dopo l'iniezione.

Avvertenze specifiche

PULMOCIS contiene albumina umana.

Si raccomanda fortemente di registrare il nome e numero di lotto del prodotto ogni volta che si somministra Pulmocis a un paziente, al fine di mantenere un collegamento fra il paziente e il lotto del prodotto.

Le normali misure per la prevenzione di infezioni risultanti dall'utilizzo dei medicinali preparati a partire da sangue o plasma umani comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per specifici marcatori dell'infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus. Nonostante questo, quando si somministrano medicinali preparati a partire da sangue o plasma umani, la possibilità di trasmettere agenti infettivi non può essere esclusa del tutto. Questa situazione è valida anche per virus e altri agenti patogeni sconosciuti o emergenti.

Non sono disponibili segnalazioni di trasmissioni di virus con albumina prodotta secondo le specifiche della Farmacopea Europea mediante procedimenti stabiliti.

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

Per le precauzioni nei confronti del rischio ambientale, vedere il paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Modifiche nella distribuzione biologica di tecnezio (^{99m}Tc) macrosalb possono essere indotte da diversi farmaci.

- Interazioni farmacologiche possono essere causate da medicinali chemioterapici, eparina e broncodilatatori.
- Interazioni tossicologiche possono essere causate da eroina, nitrofurantoina, busulfano, ciclofosfamide, bleomicina, metotrexato, metisergide.
- Interazioni farmaceutiche possono essere causate da magnesio solfato. Si possono formare complessi di aggregati più voluminosi dopo il trattamento con macroaggregati di albumina marcati con tecnezio-99m in pazienti che ricevono terapia endovenosa con magnesio solfato; questi possono passare nella circolazione polmonare.

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 dubbi riguardo ad una possibile gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo mestruale è molto irregolare, ecc.), devono essere proposte alla paziente tecniche alternative che non utilizzino radiazioni ionizzanti (se disponibili).

Gravidanza

Le procedure che utilizzano radionuclidi, impiegate in donne in stato di gravidanza comportano l'esposizione alle radiazioni anche per il feto. Le indagini con radionuclidi durante la gravidanza devono essere condotte solo in casi assolutamente necessari, e quando il beneficio atteso supera il rischio in cui possono incorrere la madre e il feto.

Allattamento

Prima di somministrare radiofarmaci ad una donna che allatta al seno si deve considerare la possibilità di posticipare l'indagine fino al termine dell'allattamento e la scelta del radiofarmaco più appropriato avendo presente la secrezione di attività nel latte materno. Se la somministrazione è ritenuta necessaria, l'allattamento al seno deve essere sospeso per 12 ore ed il latte prodotto deve essere eliminato.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità.

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

PULMOCIS non ha effetto o ha un effetto trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Per le informazioni sulla sicurezza riguardo agli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4. L'esposizione a radiazioni ionizzanti è collegata all'induzione del cancro e al possibile sviluppo di difetti ereditari. Poiché la dose efficace è 2,2 mSv, quando viene somministrata la dose massima raccomandata di 200 MBq, si prevede che queste reazioni avverse si verifichino con bassa probabilità.

La frequenza degli effetti indesiderati è definita come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Frequenza non nota: reazioni di ipersensibilità quali orticaria, brividi, febbre, nausea, eritema facciale e sudorazione, nonché compromissione della funzione cardiaca e circolatoria sotto forma di cambiamenti nella respirazione, battito, pressione sanguigna e dolore toracico, collasso, che possono essere correlati a occlusione vascolare.

Sono state segnalate reazioni anafilattoidi gravi che comprendono shock con possibile esito fatale. La comparsa di queste reazioni può non essere immediata.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Frequenza non nota: rigidità e occasionalmente convulsioni. Sono state osservate reazioni allergiche locali nella sede dell'iniezione.

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: Sito web: www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

Il numero di particelle di macrosalb somministrate ad un paziente adulto non deve superare $1,5 \times 10^6$.

La somministrazione di un numero molto alto di particelle può portare ad un blocco vascolare emodinamicamente significativo. Quando si verificano modifiche pronunciate nella respirazione, polso e pressione sanguigna, devono essere prese misure per stabilizzare la respirazione e la circolazione.

Nel caso venga somministrata una dose eccessiva di radiazioni è necessario minimizzare per quanto possibile la dose di radiazioni assorbita con tecnezio (^{99m}Tc) macrosalb dal paziente, incrementando l'eliminazione del radionuclide dall'organismo tramite minzione frequente o diuresi forzata e frequente svuotamento della vescica. Può essere utile stimare la dose efficace che era stata applicata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: radiofarmaci diagnostici, tecnezio (^{99m}Tc), particelle per iniezione,
codice ATC: V09EB01

Pulmocis è un medicinale biosimilare. Informazioni dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Alle concentrazioni chimiche usate per gli esami diagnostici, tecnezio (^{99m}Tc) macrosalb non sembra avere alcuna attività farmacodinamica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

In seguito a iniezione endovenosa di tecnezio (^{99m}Tc) macrosalb, si verifica un'occlusione temporanea dei capillari e arteriole polmonari, che è proporzionale al flusso sanguigno della regione polmonare in quel momento.

Captazione d'organo

Il principio della scintigrafia di perfusione è il blocco dei capillari. Le particelle di macroaggregati di albumina non penetrano nel parenchima polmonare (interstiziale o alveolare) ma rimangono temporaneamente in posizione occlusiva nel lume capillare. In seguito all'iniezione endovenosa, la maggior parte degli aggregati di Macrosalb viene trattenuto nelle arteriole e nei capillari polmonari al primo passaggio nei polmoni. Il diametro della maggior parte dei macroaggregati è tra 30 e 50 micrometri. In base alla distribuzione delle dimensioni delle particelle, circa 1 ogni 1.000.000 capillari (diametro < 20 micrometri) e 1 ogni 1.000 arteriole (diametro > 20 micrometri) sono temporaneamente occluse. Il grado del blocco regionale con micro embolia è quindi proporzionale alla perfusione polmonare regionale in quel momento. Particelle più grandi possono portare all'occlusione di vasi più grandi e pertanto provocare alterazioni artificiali della perfusione. Le modifiche emodinamiche sono direttamente collegate alle dimensioni delle particelle degli aggregati macrosalb.

Eliminazione

L'eliminazione delle particelle di macroaggregati dai polmoni avviene mediante frammentazione meccanica attraverso pulsazioni di pressione sistolica-diastolica all'interno dei capillari e mediante lisi enzimatica con conseguente fagocitosi da parte dei macrofagi del sistema reticolo endoteliale. Nel contesto dell'eliminazione, l'attività si accumula nel fegato e nei reni.

L'accumulo nel fegato è molto variabile; aumenta col tempo e può raggiungere circa il 25%. Per quanto riguarda l'eliminazione dai polmoni, esistono grandi differenze individuali. Le particelle sono eliminate dai polmoni con una emivita biologica di circa 7-20 ore. Il 30-45% della radioattività iniettata viene escreta attraverso le urine entro 24 ore.

In presenza di shunt destro-sinistro, una parte dei macroaggregati passa nel sistema circolatorio generale e viene intrappolata nel letto capillare. In questo caso è possibile, che si verifichi una microembolizzazione cerebrale o renale.

Emivita:

L'emivita biologica è compresa tra 2-8 ore, a seconda delle dimensioni delle particelle.

L'emivita fisica è di 6,02 ore.

Compromissione renale/epatica

La farmacocinetica in pazienti con compromissione renale o epatica non è stata caratterizzata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Esiste una correlazione tra la dimensione delle particelle ed i loro effetti tossici.

Si è osservato che il meccanismo fisiopatologico responsabile della tossicità è l'incremento della pressione sanguigna polmonare.

Con particelle da 10 e 50 micrometri di diametro, il primo sintomo polmonare della tossicità nei cani (ad esempio tachipnea) appare dopo l'iniezione da 20 a 25 mg per kg di peso corporeo.

L'incremento marcato della pressione sanguigna polmonare si verifica in seguito all'iniezione di 20 mg di particelle macrosalb di dimensioni inferiori a 80 micrometri, mentre nessun cambiamento significativo della pressione è riportato con 40 mg di particelle macrosalb di dimensioni inferiori a 35 micrometri.

Con una sospensione di particelle macrosalb, aventi un diametro fino a 150 micrometri, non si verifica alcun cambiamento della pressione per dosi inferiori a 10 mg/kg, mentre con una sospensione di maggiore diametro (fino a 300 micrometri) si verifica un cambiamento della normale pressione sanguigna quando la dose supera i 5 mg/kg.

Le dosi di 20-50 mg/kg causano morte improvvisa per insufficienza respiratoria. Dopo iniezione in cani di 14.000 particelle di tecnezio (^{99m}Tc) macrosalb (dimensioni: 30-50 micrometri), il fattore di sicurezza risulta essere di 100.

Studi di tossicità a dosi ripetute effettuati in cani non mostrano variazioni nel comportamento generale degli animali.

Non si sono osservate alterazioni patologiche a livello dei principali organi.

Non ci sono evidenze in letteratura di effetti teratogeni, mutageni, o carcinogenici relativi al prodotto non marcato.

Questo agente non è idoneo alla somministrazione regolare o continua.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Albumina umana
Stagno (II) cloruro diidrato (E 512)
Sodio cloruro
Sodio caprilato
Azoto (E 941)

6.2 Incompatibilità

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

Questo medicinale non deve entrare in contatto con l'aria.

6.3 Periodo di validità

Kit in confezionamento integro: 1 anno.

La data di scadenza è indicata sulla confezione esterna e su ogni flaconcino.

Dopo la radiomarcatura: 8 ore.

Conservare ad una temperatura non superiore ai 25°C dopo radiomarcatura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il kit a 2°C - 8°C (in frigorifero).

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

La conservazione dei radiofarmaci deve avvenire in accordo alle normative nazionali sui materiali radioattivi.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini in vetro incolore da 15 mL (Farmacopea Europea di tipo I), chiusi con tappi di gomma e capsule di alluminio.

Formato della confezione: 5 flaconcini multidose.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni generali

Il radiofarmaco deve essere ricevuto, usato e somministrato solo da personale autorizzato in strutture cliniche deputate. La sua ricezione, conservazione, uso, trasferimento e smaltimento sono soggetti a regolamentazione e/o opportune licenze rilasciate dalle autorità competenti locali.

I radiofarmaci devono essere preparati dall'utilizzatore con modalità che soddisfino i requisiti sia di sicurezza di radioprotezione sia di qualità del farmaco. Devono essere adottate appropriate precauzioni asettiche.

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

Per le istruzioni sulla ricostituzione e radiomarcatura del prodotto prima della somministrazione vedere paragrafo 12.

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

Le procedure di somministrazione devono essere eseguite in modo da rendere minimo il rischio di contaminazione del prodotto medicinale e di irradiazione degli operatori. E' obbligatoria un'adeguata schermatura.

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CIS bio international
Route Nationale 306 - Saclay
BP 32
91192 Gif-sur-Yvette Cedex
FRANCE

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 039140013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09/10/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2020

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 di circa 140 keV e un'emivita di 6,02 ore in tecnezio (^{99}Tc) il quale, in virtù della sua lunga emivita di $2,13 \times 10^5$ anni, può essere considerato quasi-stabile.

I dati elencati di seguito nella tabella 2 sono tratti dalla pubblicazione ICRP 128.

Tabella 2

Organo	Dose assorbita per unità di dose radioattività somministrata (mGy/MBq)				
	Adulto	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Ghiandole surrenali	0,0068	0,0088	0,013	0,019	0,031
Superfici ossee	0,0051	0,0064	0,0091	0,014	0,026
Cervello	0,00092	0,0012	0,0020	0,0032	0,0055
Mammelle	0,0050	0,0056	0,0099	0,014	0,021
Parete della cistifellea	0,0056	0,0070	0,010	0,016	0,024
Tratto gastrointestinale					
• Pareti gastriche	0,0037	0,0052	0,0080	0,012	0,020
• Parete dell'intestino tenue	0,0020	0,0026	0,0043	0,0068	0,012
• Parete del colon	0,0019	0,0026	0,0043	0,0069	0,012
• Parete del colon superiore	0,0022	0,0029	0,0050	0,0083	0,014
• Parete del colon inferiore	0,0016	0,0021	0,0033	0,0050	0,0095
Parete del cuore	0,0096	0,013	0,018	0,025	0,038
Reni	0,0037	0,0048	0,0072	0,011	0,018
Fegato	0,016	0,021	0,030	0,042	0,074
Polmone	0,066	0,097	0,13	0,20	0,39
Muscoli	0,0028	0,0037	0,0052	0,0077	0,014
Esofago	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Ovaie	0,0018	0,0023	0,0035	0,0054	0,010
Pancreas	0,0056	0,0075	0,011	0,017	0,029
Midollo rosso	0,0032	0,0038	0,0053	0,0072	0,012
Cute	0,0015	0,0017	0,0027	0,0043	0,0078
Milza	0,0041	0,0055	0,0083	0,013	0,022
Testicoli	0,0011	0,0014	0,0022	0,0033	0,0062
Timo	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Tiroide	0,0025	0,0033	0,0057	0,0090	0,016
Parete della vescica urinaria	0,0087	0,011	0,014	0,016	0,030
Utero	0,0022	0,0028	0,0042	0,0060	0,011
Organi rimanenti	0,0028	0,0036	0,0050	0,0074	0,013
Dose efficace (mSv/MBq)	0,011	0,016	0,023	0,034	0,063

La dose efficace che risulta dalla somministrazione di una attività (massima raccomandata) di 150 MBq per scintigrafia planare di perfusione per un adulto di 70 kg è circa 1,7 mSv e 2,2 mSv per 200 MBq (dose massima raccomandata per SPECT).

Per una attività somministrata di 150 MBq la dose tipica di radiazione all'organo bersaglio (polmoni) è 10 mGy e le dosi tipiche di radiazione agli organi critici (ghiandole surrenali, parete della vescica, fegato, pancreas e milza) sono rispettivamente 1,0 – 1,3 – 2,4 – 0,8 e 0,6 mGy.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Il prelievo deve essere fatto in condizioni asettiche.

I flaconcini non devono essere mai aperti. Dopo aver disinfettato il tappo, la soluzione deve essere prelevata tramite il tappo usando una siringa monouso con un'adeguata schermatura protettiva e un ago sterile usa e getta, oppure usando una sistema automatico autorizzato.

Il prodotto non deve essere utilizzato se durante la sua preparazione risultasse compromessa l'integrità del flaconcino.

Stima del volume e dell'attività del sodio pertecnato (^{99m}Tc) in relazione al numero di particelle macrosalb e attività per dose

In base al paragrafo 4.2. "Posologia e modo di somministrazione" è necessario definire il volume e la radioattività della soluzione di sodio pertecnato (^{99m}Tc) da aggiungere al kit in relazione all'attività e al numero di particelle di macroaggregati da somministrare ai pazienti adulti o pediatrici.

A tale scopo devono essere prese in considerazione le seguenti procedure e formulazioni.

1. Il primo passaggio consiste nel determinare il volume di marcatura dei macroaggregati da iniettare per dose. La formula per il calcolo è la seguente:

$$\text{Volume di marcatura} = \frac{\text{numero di particelle di macroaggregati per flaconcino (3x10}^6\text{)} \times \text{Volume da iniettare}}{\text{Numero di particelle di macroaggregati da iniettare per dose}}$$

2. Il secondo passaggio consiste nel determinare l'attività totale da aggiungere al flaconcino in funzione dell'attività da iniettare e del volume dell'eluato.

La formula del calcolo è la seguente:

$$\text{Radioattività per la marcatura} = \frac{\text{Attività da iniettare} \times \text{Volume di marcatura}}{\text{Volume da iniettare}}$$

La tabella 3 può essere usata per calcolare il volume e l'attività della soluzione di pertecnato (^{99m}Tc) da aggiungere in base all'attività e al numero di macroaggregati per dose.

Tabella 3

Attività totale nel flaconcino Volume totale nel flaconcino	400 MBq	800 MBq	1200 MBq	1600 MBq	2000 MBq	2400 MBq	2800 MBq	3200 MBq	3700 MBq		
	100 μL	10MBq/ 0,08mL [50.000- 100.000]	10MBq/ 0,04mL [25.000- 50.000]	10MBq/ 0,026 mL [16.670- 33.330]	10MBq/ 0,02 mL [12.500- 25.000]	10MBq/ 0,016 mL [10.000- 20.000]	10MBq/ 0,015 mL [8.330- 16.670]	10MBq/ 0,01 mL [7.140- 14.290]	10MBq/ 0,009 mL [6.250- 12.500]	10MBq/ 0,008 mL [5.400- 10.810]	
40MBq/ 0,3mL [200.000- 400.000]		40MBq / 0,15mL [100.000- 200.000]	40MBq/ 0,1mL [66.670- 133.330]								
		80MBq/ 0,3mL [200.000- 400.000]	80MBq/ 0,2mL [133.330- 266.670]	80MBq/ 0,16mL [100.000- 200.000]	80MBq/ 0,128mL [80.000- 160.000]	80MBq/ 0,12 mL 66.670- 133.330]					
		110MBq/ 0,45mL [275.000- 550.000]	110MBq/ 0,286mL [183.330- 366.670]	110MBq/ 0,22 mL [137.500- 275.000]	110MBq/ 0,176 mL [110.000- 220.000]	110MBq/ 0,165 mL [91.670- 183.330]	110MBq/ 0,11 mL [78.570- 157.140]	110MBq/ 0,1mL [68.750- 137.500]			
			150MBq/ 0,39mL [250.000- 500.000]	150MBq/ 0,3mL [187.500- 375.000]	150MBq/ 0,24mL [150.000- 300.000]	150MBq/ 0,225mL [125.000- 250.000]	150MBq/ 0,15mL [107.140- 214.290]	150MBq/ 0,135mL [93.750- 187.500]	150MBq/ 0,12mL [81.080- 162.160]		
			185MBq/ 0,48mL [308.330- 616.670]	185MBq/ 0,37mL [231.250- 462.500]	185MBq/ 0,3mL [185.000- 370.000]	185MBq/ 0,27mL [154.170- 308.330]	185MBq/ 0,185mL [132.140- 264.290]	185MBq/ 0,17mL [115.630- 231.250]	185MBq/ 0,15mL [100.000- 200.000]		
			200MBq/ 0,5mL [333.330- 666.670]	200MBq/ 0,38mL [250.000- 500.000]	200MBq/ 0,3mL [200.000- 400.000]	200MBq/ 0,25mL [166.670- 333.330]	200MBq/ 0,21mL [142.860- 285.710]	200MBq/ 0,18 mL [125.000- 250.000]	200MBq/ 0,16mL [108.110- 216.220]		
5 mL		10MBq/ 0,125mL [50.000- 100.000]	10MBq/ 0,06mL [25.000- 50.000]	10MBq/ 0,04mL [16.670- 33.330]	10MBq/ 0,03mL [12.500- 25.000]	10MBq/ 0,025mL [10.000- 20.000]	10MBq/ 0,02mL [8.330- 16.670]	10MBq/ 0,018mL [7.140- 14.290]	10MBq/ 0,015mL [6.250- 12.500]	10MBq/ 0,013mL [5.400- 10.810]	
		40MBq/ 0,5mL [200.000- 400.000]	40MBq/ 0,25mL [100.000- 200.000]	40MBq/ 0,17mL [66.670- 133.330]							
			80MBq/ 0,5mL [200.000- 400.000]	80MBq/ 0,33mL [133.330- 266.670]	80MBq/ 0,25mL [100.000- 200.000]	80MBq/ 0,2mL [80.000- 160.000]	80MBq/ 0,17mL 66.670- 133.330]				
		110MBq/ 0,68mL [275.000- 550.000]	110MBq/ 0,45mL [183.330- 366.670]	110MBq/ 0,34mL [137.500- 275.000]	110MBq/ 0,275mL [110.000- 220.000]	110MBq/ 0,23mL [91.670- 183.330]	110MBq/ 0,19mL [78.570- 157.140]	110MBq/ 0,17mL [68.750- 137.500]			
			150MBq/ 0,62mL [250.000- 500.000]	150MBq/ 0,47mL [187.500- 375.000]	150MBq/ 0,375mL [150.000- 300.000]	150MBq/ 0,31mL [125.000- 250.000]	150MBq/ 0,26mL [107.140- 214.290]	150MBq/ 0,23mL [93.750- 187.500]	150MBq/ 0,2mL [81.080- 162.160]		
			185MBq/ 0,77mL [308.330- 616.670]	185MBq/ 0,57mL [231.250- 462.500]	185MBq/ 0,46mL [185.000- 370.000]	185MBq/ 0,38mL [154.170- 308.330]	185MBq/ 0,33mL [132.140- 264.290]	185MBq/ 0,29mL [115.630- 231.250]	185MBq/ 0,25mL [100.000- 200.000]		
			200MBq/ 0,83mL [333.330- 666.670]	200MBq/ 0,62mL [250.000- 500.000]	200MBq/ 0,5mL [200.000- 400.000]	200MBq/ 0,42mL [166.670- 333.330]	200MBq/ 0,36mL [142.860- 285.710]	200MBq/ 0,31 mL [125.000- 250.000]	200MBq/ 0,27mL [108.110- 216.220]		

Tabella 3 (continua)

Attività totale nel flaconcino Volume totale nel flaconcino	400 MBq	800 MBq	1200 MBq	1600 MBq	2000 MBq	2400 MBq	2800 MBq	3200 MBq	3700 MBq	
7 mL	10MBq/ 0,175mL [50.000- 100.000]	10MBq/ 0,08mL [25.000- 50.000]	10MBq/ 0,058mL [16.670- 33.330]	10MBq/ 0,04mL [12.500- 25.000]	10MBq/ 0,035mL [10.000- 20.000]	10MBq/ 0,03mL [8.330- 16.670]	10MBq/ 0,025mL [7.140- 14.290]	10MBq/ 0,02mL [6.250- 12.500]	10MBq/ 0,019mL [5.400- 10.810]	
	40MBq/ 0,7mL [200.000- 400.000]	40MBq/ 0,35mL [100.000- 200.000]	40MBq/ 0,23mL [66.670- 133.330]							
		80MBq/ 0,7mL [200.000- 400.000]	80MBq/ 0,47mL [133.330- 266.670]	80MBq/ 0,35mL [100.000- 200.000]	80MBq/ 0,28mL [80.000- 160.000]	80MBq/ 0,12mL [66.670- 133.330]				
		110MBq/ 0,96mL [275.000- 550.000]	110MBq/ 0,64mL [183.330- 366.670]	110MBq/ 0,48mL [137.500- 275.000]	110MBq/ 0,385mL [110.000- 220.000]	110MBq/ 0,32mL [91.670- 183.330]	110MBq/ 0,275mL [78.570- 157.140]	110MBq/ 0,24mL [68.750- 137.500]		
			150MBq/ 0,87mL [250.000- 500.000]	150MBq/ 0,65mL [187.500- 375.000]	150MBq/ 0,525mL [150.000- 300.000]	150MBq/ 0,44mL [125.000- 250.000]	150MBq/ 0,375mL [107.140- 214.290]	150MBq/ 0,33mL [93.750- 187.500]	150MBq/ 0,28mL [81.080- 162.160]	
			185MBq/ 1,08mL [308.330- 616.670]	185MBq/ 0,81mL [231.250- 462.500]	185MBq/ 0,65mL [185.000- 370.000]	185MBq/ 0,54mL [154.170- 308.330]	185MBq/ 0,46mL [132.140- 264.290]	185MBq/ 0,40mL [115.630- 231.250]	185MBq/ 0,35mL [100.000- 200.000]	
			200MBq/ 1,16mL [333.330- 666.670]	200MBq/ 0,87mL [250.000- 500.000]	200MBq/ 0,7mL [200.000- 400.000]	200MBq/ 0,58mL [166.670- 333.330]	200MBq/ 0,5mL [142.860- 285.710]	200MBq/ 0,43mL [125.000- 250.000]	200MBq/ 0,38mL [108.110- 216.220]	
10 mL	10MBq/ 0,25mL [50.000- 100.000]	10MBq/ 0,125mL [25.000- 50.000]	10MBq/ 0,08mL [16.670- 33.330]	10MBq/ 0,06mL [12.500- 25.000]	10MBq/ 0,05mL [10.000- 20.000]	10MBq/ 0,04mL [8.330- 16.670]	10MBq/ 0,035mL [7.140- 14.290]	10MBq/ 0,03mL [6.250- 12.500]	10MBq/ 0,027mL [5.400- 10.810]	
	40MBq/1mL [200.000- 400.000]	40MBq/0,5mL [100.000- 200.000]	40MBq/ 0,33mL [66.670- 133.330]							
		80MBq/1mL [200.000- 400.000]	80MBq/ 0,66mL [133.330- 266.670]	80MBq/ 0,5mL [100.000- 200.000]	80MBq/ 0,4mL [80.000- 160.000]	80MBq/ 0,33mL [66.670- 133.330]				
		110MBq/ 1,37mL [275.000- 550.000]	110MBq/ 0,92mL [183.330- 366.670]	110MBq/ 0,68mL [137.500- 275.000]	110MBq/ 0,55mL [110.000- 220.000]	110MBq/ 0,46mL [91.670- 183.330]	110MBq/ 0,39mL [78.570- 157.140]	110MBq/ 0,34mL [68.750- 137.500]		
			150MBq/ 1,25mL [250.000- 500.000]	150MBq/ 0,93mL [187,00- 375.000]	150MBq/ 0,75mL [150.000- 300.000]	150MBq/ 0,62mL [125.000- 250.000]	150MBq/ 0,53mL [107.140- 214.290]	150MBq/ 0,46mL [93.750- 187.500]	150MBq/ 0,4mL [81.080- 162.160]	
			185MBq/ 1,54mL [308.330- 616.670]	185MBq/ 1,15mL [231.250- 462.500]	185MBq/ 0,93mL [185.000- 370.000]	185MBq/ 0,77mL [154.170- 308.330]	185MBq/ 0,66mL [132.140- 264.290]	185MBq/ 0,58mL [115.630- 231.250]	185MBq/ 0,5mL [100.000- 200.000]	
			200MBq/ 1,66mL [333.330- 666.670]	200MBq/ 1,25mL [250.000- 500.000]	200MBq/ 1mL [200.000- 400.000]	200MBq/ 0,83mL [166.670- 333.330]	200MBq/ 0,71mL [142.860- 285.710]	200MBq/ 0,62mL [125.000- 250.000]	200MBq/ 0,54mL [108.110- 216.220]	

3. È necessario calcolare l'attività tenendo in considerazione la diminuzione di (^{99m}Tc) tra il momento della marcatura e il momento dell'iniezione. La tabella di decadimento di (^{99m}Tc) è presentata nella tabella 4.

Tabella 4

^{99m}Tc (EMIVITA : 6,02 ORE) TABELLA DI DECADIMENTO											
H Min	%	H Min	%	H Min	%	H Min	%	H Min	%	H Min	%
0 05	99,05	2 05	78,67	4 05	62,49	6 05	49,64	8 05	39,43	10 05	31,32
0 10	98,10	2 10	77,92	4 10	61,89	6 10	49,16	8 10	39,05	10 10	31,02
0 15	97,16	2 15	77,18	4 15	61,30	6 15	48,69	8 15	38,68	10 15	30,72
0 20	96,23	2 20	76,44	4 20	60,72	6 20	48,23	8 20	38,61	10 20	30,43
0 25	95,32	2 25	75,71	4 25	60,14	6 25	47,77	8 25	37,94	10 25	30,14
0 30	94,41	2 30	74,99	4 30	59,56	6 30	47,31	8 30	37,58	10 30	29,85
0 35	93,50	2 35	74,27	4 35	58,99	6 35	46,86	8 35	37,22	10 35	29,57
0 40	92,61	2 40	73,56	4 40	58,43	6 40	46,41	8 40	36,87	10 40	29,28
0 45	91,73	2 45	72,86	4 45	57,87	6 45	45,97	8 45	36,51	10 45	29,00
0 50	90,85	2 50	72,16	4 50	57,32	6 50	45,53	8 50	36,17	10 50	28,73
0 55	89,98	2 55	71,47	4 55	56,77	6 55	45,10	8 55	35,82	10 55	28,45
1 00	89,12	3 00	70,79	5 00	56,23	7 00	44,66	9 00	35,48	11 00	28,18
1 05	88,27	3 05	70,12	5 05	55,69	7 05	44,24	9 05	35,14	11 05	27,91
1 10	87,43	3 10	69,45	5 10	55,16	7 10	43,82	9 10	34,80	11 10	27,64
1 15	86,60	3 15	68,78	5 15	54,64	7 15	43,40	9 15	34,47	11 15	27,38
1 20	85,77	3 20	68,13	5 20	54,11	7 20	42,98	9 20	34,14	11 20	27,12
1 25	84,95	3 25	67,48	5 25	53,60	7 25	42,57	9 25	33,82	11 25	26,86
1 30	84,14	3 30	66,83	5 30	53,09	7 30	42,17	9 30	33,49	11 30	26,60
1 35	83,33	3 35	66,19	5 35	52,58	7 35	41,76	9 35	33,17	11 35	26,35
1 40	82,54	3 40	65,56	5 40	52,08	7 40	41,36	9 40	32,86	11 40	26,10
1 45	81,75	3 45	64,94	5 45	51,58	7 45	40,97	9 45	32,54	11 45	25,85
1 50	80,97	3 50	64,32	5 50	51,09	7 50	40,58	9 50	32,23	11 50	25,60
1 55	80,20	3 55	63,70	5 55	50,60	7 55	40,19	9 55	31,92	11 55	25,36
2 00	79,43	4 00	63,09	6 00	50,12	8 00	39,81	10 00	31,62	12 00	25,12

Metodo di preparazione

Devono essere rispettate le normali precauzioni riguardanti la sterilità e la radioprotezione.

1. Estrarre un flaconcino dal kit e collocarlo in un contenitore di piombo.

Mediante una siringa ipodermica introdurre, attraverso il tappo di gomma, da 3 a 10 mL di soluzione sterile e apirogena di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) iniezione; in base al volume utilizzato la dose di radioattività può variare da 400 a un massimo di 3.700 MBq.

Sodio pertecnetato (^{99m}Tc) iniezione deve essere conforme alle specifiche della Farmacopea europea.

2. Non utilizzare aghi con valvola di sfiato in quanto il contenuto è in atmosfera di azoto: una volta introdotto il volume necessario di soluzione iniettabile di sodio pertecnetato (^{99m}Tc), senza estrarre l'ago dal tappo, aspirare un volume equivalente di azoto al fine di eliminare l'eccesso di pressione nel flaconcino.

Agitare per circa 2 minuti e attenderne altri 15 prima dell'utilizzo.

Dopo la radiomarcatura con tecnezio (^{99m}Tc) macrosalb, la sospensione ottenuta è una sospensione biancastra omogenea che si può separare per gravità, con un pH che varia tra 5,0 e 7,0.

Agitare il flaconcino prima di ciascun prelievo al fine di omogeneizzare a fondo la sospensione.

Agitare con cautela la siringa immediatamente prima dell'iniezione al fine di omogeneizzare bene la sospensione.

Prima dell'utilizzo, controllare l'omogeneità, il pH, la radioattività e lo spettro gamma della sospensione dopo la preparazione.

Controllo qualità

La qualità della marcatura (purezza radiochimica) può essere controllata con il metodo che segue:

Procedura

Misurazione della radioattività non filtrabile.

Materiale e procedura

1. Filtro in membrana di policarbonato di diametro compreso fra 13 mm e 25 mm, spessore 10 µm e pori circolari di 3 µm di diametro.
2. Soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%
3. Miscellanea siringhe, aghi, flaconcini di vetro da 15 mL, idonea apparecchiatura di conteggio.

Protocollo

1. Sistemare la membrana su un supporto adatto.
2. Dispensare sulla membrana 0,2 mL di sospensione da iniettare. Misurare la radioattività della membrana : Attività 1.
3. Sciacquare la membrana con 20 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) e raccogliere il filtrato in un flaconcino per eliminarlo.
4. Misurare la radioattività rimanente sulla membrana: Attività 2.
5. Calcoli:

Calcolare la percentuale di macroaggregati di albumina umana marcati con tecnezio (^{99m}Tc) come segue:

$$\frac{\text{Attività 2}}{\text{Attività 1}} \times 100$$

La radioattività che rimane sulla membrana deve essere pari ad almeno il 90% della radioattività totale dell'iniezione.

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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco.