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 radionuclide non è incluso nel kit.

Eccipienti con effetti noti:
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.
Indicato per gli adulti. Per la popolazione pediatrica, vedere paragrafo 4.2.

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

- **Scintigrafia miocardica perfusoria** per rilevazione e localizzazione delle patologie delle arterie coronarie (angina pectoris 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 in caso di mammografia dubbia, inadatta o imprecisa.

- **Localizzazione di tessuto paratiroideo iperfunzionante** in pazienti con iperparatiroidismo primario e secondario ricorrente o persistente, nonché in pazienti con iperparatiroidismo primario per i quali è stato programmato un primo intervento chirurgico delle ghiandole paratiroidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e popolazione anziana
La posologia può variare in base alle caratteristiche della gamma camera e delle modalità di ricostituzione. L'iniezione di attività maggiori della DRL (Diagnostic Reference Level) locale deve essere giustificata.
L'intervallo di attività raccomandato per la somministrazione endovenosa a un paziente adulto di peso medio (70 kg) è per:

Diagnosi di perfusione coronarica ridotta e infarto miocardico
L'intervallo di attività raccomandato per la diagnosi di malattia cardiaca ischemica secondo la Guida Europea di Medicina Nucleare dell'EANM 2019 (Associazione Europea di Medicina Nucleare) è:

– Protocollo di due giorni: 300-600 MBq/studio se viene utilizzata una gamma camera Anger convenzionale, o 180-500 MBq se per l'acquisizione viene utilizzata una gamma camera centrata sul cuore
– Protocollo di un giorno: 250-400 MBq per la prima iniezione, tre volte di più per la seconda se viene utilizzata una gamma camera Anger convenzionale, o 150-300 MBq se per l'acquisizione viene utilizzata una gamma camera centrata sul cuore.

Per il protocollo di un giorno non devono essere somministrati complessivamente più di 1600 MBq, e 1200 MBq per il protocollo di due giorni. 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, deve essere incoraggiato l'esercizio per un ulteriore minuto (se possibile).

Per la diagnosi di infarto miocardico è generalmente sufficiente una sola iniezione a riposo.

Per la diagnosi di malattia cardiaca ischemica sono necessarie due iniezioni (sotto stress e a riposo) per differenziare l'assorbimento miocardico ridotto transitorio da quello persistente.

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

Scintimammografia: 700-1000 MBq iniettati in bolo generalmente nel braccio opposto alla sede della lesione.

Localizzazione del tessuto paratiroideo iperfunzionante:
Per la tecnica bifase 400-900 MBq iniettati in bolo
L'attività usuale è tra 500 e 700 MBq.
Per la tecnica di sottrazione con sodio pertecnetato (^{99m}Tc): 75-110 MBq di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) mediante somministrazione endovenosa seguiti da 400-900 MBq (^{99m}Tc) sestamibi mediante somministrazione endovenosa, oppure 400-900 MBq (^{99m}Tc) sestamibi mediante somministrazione endovenosa seguiti da 150 MBq di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) mediante somministrazione endovenosa. Per la tecnica di sottrazione con ioduro di sodio (^{123}I): 7,5-15 MBq di ioduro di sodio (^{123}I) somministrati per via orale o endovenosa seguiti 2 ore dopo da 400-900 MBq (^{99m}Tc) sestamibi mediante somministrazione endovenosa.

Danno renale
È necessaria una considerazione attenta dell'attività da somministrare dal momento che in questi pazienti è possibile un'aumentata esposizione alle radiazioni.

Compromissione epatica
In generale, la selezione dell'attività per pazienti con funzione epatica diminuita deve essere cauta, iniziando solitamente, con la dose più bassa dell'intervallo.

Popolazione pediatrica
L'uso in bambini e adolescenti deve essere considerato con attenzione, in base alle necessità cliniche e valutando il rapporto rischio/beneficio in questo gruppo di pazienti. Le attività da somministrare a bambini e adolescenti possono essere calcolate in conformità alle raccomandazioni della scheda di dosaggio pediatrico dell'Associazione europea di medicina nucleare (EANM); l'attività somministrata a bambini e adolescenti può essere calcolata moltiplicando un'attività basale (per scopi di calcolo) per i coefficienti dipendenti dalla massa corporea riportati nella tabella che segue.

A[MBq]somministrata = attività basale X coefficiente:

L'attività basale è di 63 MBq come agente di ricerca del cancro. Per imaging cardiaco, le attività basali minima e massima sono 42 e 63 MBq, rispettivamente, per il protocollo di scansione cardiaca da due giorni sia a riposo che sotto stress. Per il protocollo di imaging cardiaco da un giorno, l'attività basale è di 28 MBq a riposo e 84 MBq sotto stress. L'attività minima per qualsiasi studio di imaging è di 80 MBq.

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

Modo di somministrazione
Uso endovenoso.
A causa del potenziale danno tissutale, l'iniezione extravasale di questo prodotto radioattivo deve essere strettamente evitata.
Per uso multidose.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale
Questo farmaco deve essere ricostituito prima della somministrazione al paziente. Per istruzioni sulla ricostituzione e sul controllo della purezza radiochimica del prodotto medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

Per la preparazione del paziente, vedere paragrafo 4.4.

Acquisizione di immagini

Imaging cardiaco
L'acquisizione di immagini deve iniziare approssimativamente 30-60 minuti dopo l'iniezione per permettere la clearance epatobiliare. Un ritardo maggiore può essere necessario per immagini a riposo e per immagini sotto stress con soli vasodilatatori a causa del rischio di maggiore attività subdiaframmatica del tecnezio (^{99m}Tc) Non vi sono evidenze che giustifichino variazioni significative della concentrazione o ridistribuzione del tracciante miocardico, pertanto è possibile eseguire l'acquisizione delle immagini fino a 6 ore dopo l'iniezione. L'esame può essere eseguito con protocolli di uno o due giorni.

Deve essere eseguita preferibilmente l'acquisizione di immagini tomografiche (SPECT) con o senza ECG gating (acquisizione tomografica delle immagini sincronizzata con l'elettrocardiogramma).

Scintimammografia
L'acquisizione delle immagini viene iniziata in maniera ottimale da 5 a 10 minuti dopo l'iniezione, con la paziente in posizione prona lasciando pendere liberamente la mammella.

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.

Gamma camera convenzionale
La paziente deve quindi essere riposizionata in modo che la mammella controlaterale sia pendente e possa essere ottenuta un'immagine laterale della stessa. Quindi è possibile ottenere un'immagine supina anteriore qualora la paziente ponga le braccia dietro la testa

Telecamera specifica per l'imaging del seno
Nel caso in cui venga utilizzata una telecamera specifica per l'imaging del seno, è necessario seguire un protocollo specifico per la macchina per ottenere le migliori prestazioni di imaging possibili.

Acquisizione di immagini della paratiroide

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

Per la tecnica di sottrazione è possibile somministrare ioduro di sodio (^{123}I) o pertecnetato (^{99m}Tc) di sodio per l'acquisizione di immagini della ghiandola tiroide dal momento che questi radiofarmaci vengono intrappolati dai tessuti tiroidei funzionanti. Questa immagine viene sottratta dall'immagine con tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi e il tessuto paratiroideo iperfunzionante patologico rimane visibile dopo la sottrazione. Quando si utilizza lo ioduro di sodio (^{123}I), le immagini vengono acquisite simultaneamente, a partire da 5 minuti dopo l'iniezione di (^{99m}Tc) sestamibi. Le immagini vengono esaminate visivamente, normalizzate rispetto alla conta tiroidea e le immagini dello ioduro di sodio (^{123}I) vengono sottratte dalle immagini (^{99m}Tc) sestamibi.

Quando si utilizza il pertecnetato di sodio (^{99m}Tc), l'acquisizione dell'immagine del pertecnetato di sodio (^{99m}Tc) inizia 20-30 minuti dopo l'iniezione. L'acquisizione dell'immagine di (^{99m}Tc) sestamibi inizia 10-15 minuti dopo l'iniezione. Le immagini del sodio pertecnetato (^{99m}Tc) vengono sottratte digitalmente o cognitivamente dalle immagini sestamibi (^{99m}Tc).

Quando si utilizza la tecnica a bifase, la prima immagine del collo e del mediastino viene ottenuta 10 minuti dopo. Dopo un periodo di wash-out da 1 a 2 ore, viene nuovamente eseguita l'imaging del collo e del mediastino.

Le immagini planari possono essere integrate da SPECT o SPECT/TC precoci e ritardate.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a uno qualsiasi dei componenti del radiofarmaco in etichetta.

Nelle indagini di scintigrafia miocardica sotto condizioni di stress, devono essere considerate le controindicazioni generali associate con l'induzione di stress ergometrico o farmacologico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Possibilità di reazioni di ipersensibilità o anafilattiche
Se si verificano reazioni di ipersensibilità o anafilattiche, la somministrazione del medicinale deve essere sospesa immediatamente e, se necessario, si dovrà 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.

Giustificazione individuale beneficio/rischio
Per ciascun paziente, l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata in base ai probabili benefici. L'attività somministrata deve essere in ogni caso la più bassa ragionevolmente conseguibile per ottenere il risultato diagnostico desiderato.

Danno renale o insufficienza epatica
È richiesta un'attenta considerazione del rapporto rischio beneficio dal momento che in questi pazienti è possibile un aumento dell'esposizione alle radiazioni (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica
Per informazioni sull'uso nella popolazione pediatrica, vedere paragrafo 4.2.
Occorre prestare particolare attenzione all'indicazione poiché la dose efficace per MBq è maggiore rispetto a quella degli adulti (vedere paragrafo 11).

Preparazione del paziente
Sarà necessario idratare adeguatamente il paziente prima dell'inizio dell'esame e farlo urinare quanto più spesso possibile durante le prime ore dopo l'esame al fine di ridurre l'irradiazione.

Imaging cardiaco
Se possibile, i pazienti dovrebbero restare a digiuno per almeno quattro ore prima dello studio. 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.

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

Interpretazione della scintimammografia
Lesioni mammarie con diametro inferiore a 1 cm possono non essere rilevate con la scintimammografia poiché la sensibilità del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi per il rilevamento di queste lesioni è bassa. Un esame negativo non esclude un cancro della mammella in particolare in lesioni così piccole.

Dopo la procedura
Si deveevitare uno stretto contatto con neonati e donne in stato di gravidanza durante le prime 24 ore seguenti l'iniezione.

Avvertenze specifiche
Nelle indagini di scintigrafia miocardica sotto condizioni di stress, devono essere considerate le controindicazioni e le precauzioni generali associate all'induzione di stress ergometrico o farmacologico.

Questo prodotto medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Per le precauzioni riguardanti il rischio ambientale, vedere paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Farmaci cardiaci
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. In particolare, i betabloccanti e i calcioantagonisti riducono il consumo di ossigeno e quindi influiscono anche sulla perfusione e i betabloccanti inibiscono l'aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna sotto stress. Per tale ragione, i medicinali concomitanti devono essere tenuti in considerazione nell'interpretazione dei risultati dell'esame scintigrafico. Devono essere seguite le raccomandazioni delle linee guida applicabili sui test sotto stress ergometrici o farmacologici.

Inibitori della pompa protonica
E' stato dimostrato che l'uso di inibitori della pompa protonica è associato in modo significativo all'assorbimento della parete gastrica. La sua vicinanza alla parete miocardica inferiore può portare a risultati falsi negativi o falsi positivi e quindi a una diagnosi imprecisa. Si consiglia un periodo di sospensione di almeno 3 giorni.

Prodotti iodati
Quando si usa la tecnica di sottrazione per acquisire immagini di tessuto paratiroideo iperfunzionante, è probabile che l'uso recente di un mezzo di contrasto radiologico contenente iodio, di farmaci usati per trattare l'iper- o l'ipotiroidismo, o di altri medicinali faccia diminuire la qualità dell'immagine della tiroide e persino che renda impossibile la sottrazione. Per un elenco completo di farmaci che potrebbero interagire fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto dello ioduro di sodio (^{123}I) o del pertecnetato di sodio (^{99m}Tc).

Popolazione pediatrica
Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili
Quando è necessario somministrare medicinali radioattivi a donne potenzialmente fertili, si deve sempre determinare se siano o meno in stato di gravidanza. Ove non sia provato il contrario, qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in stato di gravidanza. In caso di dubbio sulla potenziale gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo è molto irregolare, ecc.) si devono sempre offrire alla paziente metodi alternativi che non impieghino radiazioni ionizzanti (se ve ne sono).

Gravidanza
Nelle donne in stato di gravidanza le metodiche che utilizzano radionuclidi generano radiazioni che coinvolgono il feto. Durante la gravidanza devono pertanto 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 con latte materno 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 radiofarmaco più adatto, tenendo conto della secrezione della radioattività nel latte materno. Se la somministrazione del medicinale radioattivo è ritenuta necessaria, l'allattamento con latte materno deve essere interrotto per 24 ore e il latte prodotto durante tale periodo deve essere gettato via.

Si deve evitare uno stretto contatto con neonati durante le 24 ore seguenti l'iniezione.

Fertilità
Non sono stati effettuati studi sulla fertilità.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

La tabella seguente illustra le frequenze degli effetti indesiderati:

Molto comune (≥1/10)
Comune (da ≥1/100 a <1/10)
Non comune (da ≥1/1.000 a <1/100)
Raro (da ≥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. Altre reazioni di ipersensibilità (reazioni allergiche di pelle e mucosa con esantema (prurito, orticaria, edema), vasodilatazione).
Molto raro: Altre reazioni di ipersensibilità sono state descritte in pazienti predisposti.

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: Dolore addominale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Raro: Reazioni locali nella sede di iniezione, ipoastesia e parestesia, rossore.
Frequenza non nota: 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 patologie
L'esposizione alle radiazioni ionizzanti può indurre il cancro e potenzialmente l'insorgenza di difetti ereditari. Poiché la dose efficace è di circa 13,0 mSv quando viene somministrata l'attività massima raccomandata pari a 1600 MBq (400 MBq a riposo e 1200 MBq sotto stress) per un protocollo di un giorno, queste reazioni avverse sono attese con una bassa probabilità.

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

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. Può essere utile stimare la dose efficace applicata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

Biodistribuzione
Tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi viene rapidamente distribuito dal sangue nei tessuti: 5 minuti dopo l'iniezione soltanto l'8% della dose iniettata rimane ancora in circolo. Nella distribuzione fisiologica, una concentrazione evidente di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi può essere osservata in vivo in diversi organi. In particolare, un assorbimento normale di tracciante è evidente nelle ghiandole salivari, nella tiroide, nel miocardio, nel fegato, nella cistifellea, nell'intestino tenue e crasso, nei reni, nella vescica, nei plessi coroidali e nei muscoli scheletrici, occasionalmente nei capezzoli. Un assorbimento omogeneo lieve nella mammella o nell'ascella è normale.

Scintigrafia perfusiva miocardica
Tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi è un complesso cationico che diffonde passivamente attraverso la membrana capillare e cellulare. All'interno della cellula esso è localizzato nei mitocondri, dove viene intrappolato, e la ritenzione è basata su mitocondri intatti, che riflettono miociti vitali. Dopo iniezione endovenosa, si distribuisce all'interno del miocardio secondo la perfusione e la vitalità del miocardio. L'assorbimento miocardico che è, dipendente dal flusso coronarico, è l'1,5% della dose iniettata sotto stress e l'1,2% della dose iniettata a riposo. Le cellule danneggiate irrimediabilmente non assorbono tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi. Il livello di estrazione miocardica è ridotto dall'ipossia. Ha una ridistribuzione molto scarsa e quindi sono necessarie più iniezioni per studi sotto stress e a riposo.

Scintimammografia
L'assorbimento tissutale di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi dipende in maniera primaria dalla vascolarizzazione che è generalmente aumentata nel tessuto tumorale. 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 di resistenza multifarmaco.

Acquisizione delle immagini del tessuto paratiroide iperfunzionante
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 rispetto al tessuto paratiroideo anomalo.

Eliminazione
L'eliminazione di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi avviene principalmente attraverso i reni e il sistema epatobiliare. L'attività del tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi 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. La farmacocinetica in pazienti con insufficienza renale o epatica non è stata caratterizzata.

Emivita
L'emivita biologica nel miocardio di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi è di circa 7 ore a riposo e sotto stress. L'emivita effettiva (che comprende l'emivita biologica e fisica) è di circa 3 ore per il cuore e di circa 30 minuti per il fegato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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 Cu $(MIBI)_4$ 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 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. Dopo la somministrazione di dosi ripetute, i primi sintomi di tossicità sono apparsi durante la somministrazione di 150 volte la dose giornaliera durante 28 giorni.
La somministrazione extravasale in animali ha mostrato infiammazione acuta con edema ed emorragie nella sede di iniezione.

Non sono stati effettuati studi sulla tossicità riproduttiva.

Cu $(MIBI)_4$ BF_4 non ha evidenziato attività genotossica nei test di Ames, nei dosaggi CHO/HPRT e nel test di scambio di cromatidi fratelli.

A 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 del kit radiofarmaceutico.

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 medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 12.

6.3 Periodo di validità

2 anni
Non conservare il prodotto ricostituito e radiomarcato a una temperatura superiore ai 25°C e utilizzarlo entro 10 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito dopo la radiomarcatura, 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.

Confezione da 5 flaconcini

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Avvertenze generali
I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati solo da personale autorizzato in ambienti clinici designati. La loro ricezione, conservazione, utilizzo, trasferimento e smaltimento sono soggetti alla regolamentazione e/o alle opportune licenze dell'autorità locale competente.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare sia la sicurezza per le radiazioni sia i requisiti farmaceutici di qualità. Devono essere prese precauzioni asettiche appropriate.

Il contenuto del flaconcino è inteso solo per l'uso nella preparazione di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi e non deve essere somministrato direttamente al paziente prima di essere stato sottoposto alla procedura di preparazione.

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

Se in qualunque momento della preparazione di questo prodotto, l'integrità del flaconcino fosse compromessa, esso non deve essere usato.

Le procedure di somministrazione devono essere condotte in maniera da minimizzare il rischio di contaminazione del medicinale e di irradiazione degli operatori. È obbligatoria una schermatura adeguata.

Il contenuto del kit prima della preparazione estemporanea non è radioattivo. Tuttavia, dopo l'aggiunta di pertecnetato di sodio (^{99m}Tc), si deve mantenere una schermatura adeguata della preparazione finale.

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per altre persone derivanti dalla radiazione esterna o dalla contaminazione da parte di schizzi di urina, vomito o altri fluidi biologici. Per questo motivo si devono adottare misure di protezione contro le radiazioni in conformità con le 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 Italy S.r.l.
Via Enrico Tazzoli, 6
I-20154 Milano MI

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 038805014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 03/07/2009
Data dell’ultimo rinnovo: 21/04/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

20/10/2026

11. DOSIMETRIA

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

I dati elencati di seguito sono tratti dall'ICRP 128 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 e nei reni, in quantità più piccole 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 in cuore e muscoli scheletrici, con un corrispondente minor assorbimento in tutti gli altri organi e tessuti. La sostanza viene escreta dal fegato e dai reni in proporzione rispettivamente del 75% e 25%.

Organo	Dose assorbita per attività somministrata [mGy/MBq] (soggetto a riposo)				
	Adulto	**15 anni**	**10 anni**	**5 anni**	**1 anno**
Ghiandole surrenali	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Superficie ossea	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Cervello	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Mammella	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Parete della colecisti	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Apparato gastrointestinale:					
Parete dello stomaco	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Parete dell'intestino tenue	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Parete del colon	0,024	0,031	0,050	0,079	0,015
Parete dell'intestino crasso superiore	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
Parete dell'intestino crasso inferiore	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Parete del cuore	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Reni	0,036	0,043	0,059	0,085	0,015
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
Parete della vescica	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
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**

Organo	Dose assorbita per attività somministrata [mGy/MBq] (esercizio)				
	Adulto	**15 anni**	**10 anni**	**5 anni**	**1 anno**
Ghiandole surrenali	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Superficie ossea	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Cervello	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Mammella	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Parete della colecisti	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Apparato gastrointestinale:					
Parete dello stomaco	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Parete dell'intestino tenue	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Parete del colon	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
Parete dell'intestino crasso superiore	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13
Parete dell'intestino crasso inferiore	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099
Parete del 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
Parete della vescica	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
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**

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

Imaging cardiaco
La dose efficace derivante dalla somministrazione di un'attività massimale raccomandata di 1600 MBq di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi per un adulto di 70 kg è circa 13,0 mSv se si implementa il protocollo di un giorno con la somministrazione di 400 MBq a riposo e 1200 MBq sotto esercizio.

Per questa attività somministrata di 1600 MBq la dose di radiazione tipica all'organo cardiaco target è 11,2 mGy e le dosi di radiazione tipiche agli organi critici cistifellea, reni e intestino crasso superiore sono rispettivamente 55,2 ; 45,6 e 37,2 mGy.
La dose efficace derivante dalla somministrazione di un'attività raccomandata massimale di 1200MBq (600 MBq a riposo e600 MBq sotto esercizio) di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi per un protocollo di due giorni per un adulto di 70 kg, è di circa 10,1 mSv.
Per questa attività somministrata di 1200 MBq la dose di radiazione tipica all'organo cardiaco target è 8,1 mGy e le dosi di radiazione tipiche agli organi critici cistifellea, reni e intestino crasso superiore sono rispettivamente 43,2 ; 37,2 e 29,4 mGy.

Scintimammografia
La dose efficace derivante dalla somministrazione di un'attività massimale raccomandata di 1.000 MBq di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi per un adulto di 70 kg è di circa 9 mSv.
Per una attività somministrata di 1.000 MBq la dose di radiazione tipica all'organo mammella target è 3,8 mGy e le dosi di radiazione tipiche agli organi critici cistifellea, reni e intestino crasso superiore sono rispettivamente 39, 36 e 27 mGy.

Acquisizione di immagini della paratiroide
La dose efficace derivante dalla somministrazione di un'attività massimale raccomandata di 900 MBq di tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi per un adulto di 70 kg è di circa 8,1 mSv.
Per una attività somministrata di 900 MBq la dose di radiazione tipica all'organo tiroide target è 4,8 mGy e le dosi di radiazione tipiche agli organi critici cistifellea, reni e intestino crasso superiore sono rispettivamente 35,1; 32,4 e 24,3 mGy.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Il prelievo deve essere effettuato in condizioni asettiche. I flaconcini non devono essere aperti prima che sia stato disinfettato il tappo, la soluzione deve essere prelevata attraverso il tappo usando una siringa per dose singola adattata con uno schermo protettivo adeguato e un ago monouso sterile o usando un sistema di applicazione automatico autorizzato. Non è possibile effettuare più di 10 prelievi per flaconcino.

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

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:

Metodo di preparazione

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, 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 11,1 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 in un appropriato contenitore di piombo.

8 Ispezionare visivamenteil contenuto del flaconcino per verificare l'assenza di particolato e di scoloritura prima della somministrazione.

9 Se necessario, è consentita la diluizione con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

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

11 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, 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 11,1 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 Mettere il flaconcino nel blocco riscaldatore, precedentemente riscaldato a 120°C e incubare per 10 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.

7 Rimuovere il flaconcino dal blocco riscaldatore e lasciarlo raffreddare per 15 minuti in un appropriato contenitore di piombo.

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

9 Se necessario, è consentita la diluizione con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

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

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

Controllo di qualità

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:

$$\%\ \text{tecnezio } (^{99m}\text{Tc})\ \text{sestamibi} = \frac{\text{(Attività porzione superiore)}}{\text{(Attività totale)}} \times 100$$

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.