

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Indio (<sup>111</sup>In) DTPA Curium Netherlands 37 MBq/mL soluzione iniettabile

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene alla data e ora di riferimento dell'attività (ART):

- Indio (<sup>111</sup>In) cloruro 37 MBq
- Acido Pentetico 0,1 mg

Caratteristiche fisiche dell'isotopo radioattivo nel principio attivo indio-111:

Emivita fisica 2,8 giorni

Principale radiazione emessa:

Livello di energia	Abbondanza (%)
171 keV	90,9
245 keV	94

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

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

È indicato per la cisternoscintigrafia negli adulti:

Rilevamento di eventuali ostacoli nel flusso cerebrospinale.

Differenziazione tra idrocefalo normoteso e altre forme di idrocefalo.

Rilevazione delle fuoriuscite di liquido cerebrospinale (rinorrea od otorrea).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti: 9-20 MBq

Modo di somministrazione

Indio (<sup>111</sup>In) DTPA viene somministrato mediante iniezione intratecale (lombare o suboccipitale) per valutare l'idrocefalo o l'ostruzione del flusso di liquido cerebrospinale.

Per verificare la pervietà degli shunt neurochirurgici, Indio (<sup>111</sup>In) DTPA deve essere iniettato direttamente nella camera valvolare dello shunt.

Acquisizione delle immagini

Per valutare l'idrocefalo o l'ostruzione del flusso del liquido cerebrospinale, la prima visualizzazione dell'area cranica deve avvenire preferibilmente 1-1,5 ore dopo l'iniezione. Ulteriori indagini di *imaging* sono eseguite dopo 3, 6 e 24 ore o, laddove necessario, anche dopo 48 o 72 ore dalla somministrazione, a seconda delle informazioni diagnostiche richieste.

Dopo l'iniezione suboccipitale, la scintigrafia deve iniziare, se possibile, già 15 minuti dopo l'iniezione. Per ottenere le immagini successive, i tempi prima indicati devono essere anticipati di 1 o più ore.

In caso di otorrea o rinorrea, la fuoriuscita può essere talmente minima da non essere rilevabile alle immagini scintigrafiche. Le fuoriuscite attraverso il naso o l'orecchio possono essere rilevate introducendo tamponi di cotone idrofilo nell'orecchio esterno o nella cavità nasale e misurando la radioattività di questi ultimi.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Tendenza emorragica.
- Pressione intracranica aumentata.
- Popolazione pediatrica

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### *Potenziale insorgenza di reazioni di ipersensibilità o anafilattiche*

Se si verificano reazioni di ipersensibilità o anafilattiche occorre interrompere immediatamente la somministrazione del medicinale e, se necessario, iniziare un trattamento per via endovenosa.

Per favorire un pronto intervento in caso di emergenza, devono essere immediatamente disponibili i farmaci e le apparecchiature necessari, quali il tubo endotracheale e il ventilatore.

##### *Giustificazione del rapporto beneficio/rischio 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 le informazioni diagnostiche desiderate.

##### Danno renale

Nei pazienti con funzionalità renale ridotta deve essere effettuata una accurata valutazione del rapporto beneficio/rischio dal momento che in questi pazienti è possibile un'aumentata esposizione alle radiazioni.

##### 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 l'esame, al fine di ridurre l'esposizione alle radiazioni.

##### Interpretazione delle immagini

Si raccomanda una scansione di controllo della sede di iniezione per rilevare l'eventuale

attività extra-aracnoidea 10-15 minuti dopo la puntura lombare. Una percentuale elevata di studi su pazienti ha mostrato che l'attività extra-aracnoidea è dovuta a punture lombari non appropriate o a fuoriuscite dalla sede della puntura. Questo potrebbe causare risultati falsi negativi.

#### *Avvertenze speciali*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per millilitro di soluzione iniettabile, cioè è essenzialmente 'privo di sodio'.

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione e non sono state finora descritte interazioni.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### *Donne in età fertile*

Quando è necessario somministrare medicinali radioattivi a donne potenzialmente fertili, si devono assumere sempre informazioni su una possibile gravidanza. Ove non sia provato il contrario, qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in stato di gravidanza. In caso di dubbio riguardo ad una possibile gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo mestruale è molto irregolare, ecc.), devono essere proposte alla paziente tecniche alternative (se esistenti), che non utilizzino radiazioni ionizzanti (se disponibili).

##### *Gravidanza*

Procedure con radionuclidi eseguite su donne in stato di gravidanza comportano l'esposizione alle radioazioni anche per il feto.

Tali procedure devono essere eseguite durante la gravidanza solo in caso di assoluta necessità, quando il probabile beneficio atteso supera il rischio in cui possono incorrere la madre e il feto. In particolare, attività che trasferiscono all'utero dosi superiori a 0,5 mGy sono considerate rischiose.

##### *Allattamento*

Prima di somministrare radiofarmaci ad una donna che sta allattando con latte materno si deve considerare la possibilità di posticipare la somministrazione del radionuclide fino al termine dell'allattamento e verificare che sia stato scelto il radiofarmaco più appropriato tenendo conto della secrezione di attività nel latte materno. Se la somministrazione è considerata necessaria, l'allattamento deve essere interrotto per 14 giorni scartando il latte prelevato.

Di norma si consiglia di riprendere l'allattamento quando il livello di radioattività nel latte comporta una dose di radiazioni per il bambino non superiore a 1 mSv.

##### *Fertilità*

L'effetto della somministrazione di Indio (<sup>111</sup>In) DTPA Curium Netherlands sulla fertilità non è noto.

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

Indio (<sup>111</sup>In) DTPA altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate qui di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e per gruppi di frequenza. Le frequenze sono classificate come: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); Molto raro ( $< 1/10000$ ), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni raggruppamento, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente. La Tabella è stata generata usando la Versione 16 della terminologia MedDRA.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Sintomo</b>	<b>Frequenza</b>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	<b>Meningite batterica Meningite asettica Meningismo Cefalea Disturbo meningeo Ptosi palpebrale Tinnito Paralisi facciale</b>	<b>Non nota</b>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	<b>Piressia</b>	<b>Non nota</b>

L'esecuzione di una puntura lombare od occipitale può causare reazioni avverse che sono solitamente lievi. I sintomi includono cefalea e segni di irritazione meningea, che migliorano di norma entro 48 ore.

Sono stati segnalati casi di meningite asettica e febbre.

Nel caso di somministrazione suboccipitale, se il radiofarmaco viene depositato nelle immediate vicinanze delle aree di uscita dei nervi cranici dal tronco encefalico, si può avere l'attivazione dei nervi oculomotore, facciale e vestibolo-cocleare, con conseguenti effetti transitori come ptosi palpebrale, tinnito o cedimento di un angolo della bocca.

È stata segnalata una meningite batterica dovuta alla procedura di somministrazione stessa.

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti è correlata all'induzione di tumori e ad un potenziale sviluppo di difetti ereditari.

Per le indagini diagnostiche di medicina nucleare, l'evidenza corrente suggerisce che la frequenza di tali effetti indesiderati sia trascurabile, in quanto le dosi di radiazioni coinvolte sono ridotte.

Per la maggior parte delle indagini diagnostiche che utilizzano procedure di medicina nucleare, la dose di radiazioni somministrata (EDE, Dose Efficace Equivalente) è inferiore a 20 mSv. Dosi maggiori possono essere giustificate solo in alcune circostanze cliniche.

#### 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco sito web: [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

## **4.9 Sovradosaggio**

Nel caso di accidentale somministrazione di una dose eccessiva di radioattività, la dose assorbita dal paziente può essere ridotta aumentando l'eliminazione del radionuclide dall'organismo mediante diuresi forzata e svuotamento frequente della vescica.

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri radiofarmaci diagnostici per il sistema nervoso centrale.  
Codice ATC: V09AX01

La farmacologia dell'acido pentetico (DTPA) non è stata studiata. È noto tuttavia che il pentetato è un agente complessante. È prevedibile che non si abbiano effetti farmacodinamici poiché nella preparazione sono inclusi ioni Ca/Mg sufficienti a colmare la capacità complessante della frazione di pentetato che non forma un complesso con <sup>111</sup>In.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Distribuzione

Dopo l'iniezione nello spazio subaracnoideo a livello lombare, Indio (<sup>111</sup>In) DTPA sale nello spazio subaracnoideo cervicale e si accumula di solito nella fossa posteriore dopo 1-1,5 ore.

#### Captazione d'organo

Dopo 3 ore dall'iniezione si osserva un'attività nella scissura di Silvio e in quella interemisferica. Dopo 6 ore, il tracciante ha raggiunto la convessità degli emisferi. A questo punto, la sostanza passa dal liquido cerebrospinale al sangue.

#### Eliminazione

Successivamente, Indio (<sup>111</sup>In) DTPA viene rapidamente escreto per filtrazione glomerulare. Dopo 24 ore dalla somministrazione, l'attività maggiore può essere osservata nei siti di riassorbimento lungo il seno sagittale superiore. In caso di compromissione patologica del flusso cerebrospinale, questo caratteristico modello di distribuzione scompare e ciò produce un'informazione diagnostica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati effettuati studi di tossicità acuta con Indio (<sup>111</sup>In) DTPA. Itterbio pentetato somministrato per via intratecale nei cani (fino a 300 mg) non ha prodotto effetti tossici. Non sono stati condotti studi di tossicità dopo somministrazioni multiple.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Sodio fosfato dibasico dodecaidrato  
Calcio cloruro diidrato  
Acido cloridrico  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non sono note incompatibilità, ma per salvaguardare la sterilità e l'apirogenicità della sostanza iniettabile si raccomanda di evitare la diluizione del prodotto prima della somministrazione .

### **6.3 Periodo di validità**

8 giorni dalla data di fine della produzione (EoP) e un giorno dalla data di riferimento dell'attività (ART).

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Il prodotto deve essere conservato fino al momento dell'uso in un contenitore schermato dalle radiazioni, dentro il contenitore originale ben chiuso.

Non conservare a temperatura superiore ai + 25 °C.

La conservazione dei radiofarmaci deve avvenire in conformità alla normativa nazionale sui materiali radioattivi.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro da 10 ml (Tipo I Ph. Eur.) chiuso con tappo in gomma bromobutilica e sigillato con ghiera di alluminio.  
Confezione da 1 flaconcino con attività 37 MBq/ml e volume da 0,5 a 1,0 ml alla data e ora di riferimento (ART).

### **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 alla normativa e/o alle appropriate autorizzazioni delle Autorità competenti locali.

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

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

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per altre persone per irradiazione esterna o contaminazione proveniente dalla fuoriuscita di urine, vomito, etc. Per questo motivo si devono adottare misure di protezione contro le radiazioni in conformità alla normativa nazionale.

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

**7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

“37 MBq/mL soluzione iniettabile”, 1 flaconcino da 0,5 a 1,0 mL 039128 018

**9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

06/04/2019

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

05/2019

**11 DOSIMETRIA**

L'indio-111 è prodotto mediante ciclotrone e decade con un'emivita di 2,83 giorni in cadmio-111 (stabile). La seguente tabella riporta i valori di energia dell'emissione di radiazione gamma.

Raggi gamma	171 keV	(abbondanza 90,9%)
Raggi gamma	245 keV	(abbondanza 94%)
Raggi X	23-26 keV	

Dati ricavati dalla pubblicazione ICRP n. 53 del 1988 "Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals" (dose di radiazioni ai pazienti fornita dai radiofarmaci). Ann. ICRP 18 (1-4). Le dosi variano in base alla sede di somministrazione e sono calcolate in base alle seguenti ipotesi.

Dopo iniezione lombare, metà dell'attività viene trasferita dalla cisterna terminale caudale della colonna vertebrale al sangue con emivita (e frazioni) di 8 ore (97%) e 30 giorni (3%). La restante metà viene trasferita nello spazio circostante il midollo spinale con emivita (e frazioni) di 20 minuti (25%) e 8 ore (75%). Il 50% dell'attività totale presente nello spazio circostante il midollo spinale viene trasferita al sangue con emivita (e frazione) di 18 ore (97%) e 30 giorni (3%), mentre l'altra metà viene trasferita nello spazio cisternale circostante il cervello con un'emivita (e frazione) di 18 ore (100%). Tutta l'attività nello spazio cisternale circostante il cervello viene trasferita al sangue con emivita (e frazioni) di 18 ore (97%) e 30 giorni (3%).

In caso di iniezione cisternale nello spazio cisternale circostante il cervello, metà dell'attività totale viene trasferita al sangue con emivita (e frazioni) di 18 ore (97%), e 30 giorni (3%), mentre l'altra metà viene trasferita ad una regione eterogenea (cisterna terminale caudale nella colonna vertebrale + spazio circostante il midollo spinale) con emivita (e frazioni) di 18 ore (100%). L'attività nella regione eterogenea viene trasferita al sangue con emivita (e frazioni) di 18 ore (97%) e 30 giorni (3%).

Si presume che l'attività che raggiunge il sangue venga metabolizzata in riferimento al modello dell'Indio ( $^{111}\text{In}$ ) DTPA somministrato per via endovenosa.

**Dose assorbita per unità di attività somministrata mediante iniezione cisternale**

<b>Organo</b>	<b>Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)</b>
Surrenali	0,065
Parete della vescica	0,18
Superfici ossee	0,076
Cervello	0,65
Mammella	0,0096
Tratto GI	
Parete gastrica	0,027
Intestino tenue	0,023
Parete dell'intestino crasso superiore	0,019
Parete dell'intestino crasso inferiore	0,015
Reni	0,05
Fegato	0,017
Polmoni	0,022
Ovaie	0,02
Pancreas	0,035
Midollo spinale	0,57
Midollo rosso	0,14
Milza	0,019
Testicoli	0,0085
Tiroide	0,039
Utero	0,029
Altri tessuti	0,017
Dose equivalente (mSv/MBq)	0,12

La dose equivalente effettiva indotta dalla somministrazione di un'attività di 20MBq (massima attività raccomandata), per un adulto di 70 kg è pari a circa 2.4 mSv. Tale valore comprende la dose equivalente effettiva legata alla presenza di impurezze di  $^{114\text{m}}\text{In}$  (con un'emivita di 49.51 giorni) che è pari a 2.1 mSv/MBq con una quantità massima di impurezze pari allo 0.05 % alla data di scadenza.

**Dose assorbita per unità di attività somministrata mediante iniezione lombare**

<b>Organo</b>	<b>Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)</b>
Surrenali	0,16
Parete della vescica	0,2
Superfici ossee	0,072
Cervello	0,13
Mammella	0,01
Tratto GI	
Parete gastrica	0,04
Intestino tenue	0,06
Parete dell'intestino crasso superiore	0,047
Parete dell'intestino crasso inferiore	0,024
Reni	0,13
Fegato	0,036
Polmoni	0,033
Ovaie	0,039
Pancreas	0,082
Midollo spinale	0,95
Midollo rosso	0,24
Milza	0,04
Testicoli	0,011
Tiroide	0,021
Utero	0,044
Altri tessuti	0,027
Dose equivalente (mSv/MBq)	0,14

La dose equivalente effettiva indotta dalla somministrazione di un'attività di 20MBq (massima attività raccomandata), per un adulto di 70 kg è pari a circa 2.8 mSv. Tale valore comprende la dose equivalente effettiva legata alla presenza di impurezze di  $^{114m}\text{In}$  (con un'emivita di 49.51 giorni) che è pari a 1.8 mSv/MBq con una quantità massima di impurezze pari allo 0.05 % alla data di scadenza.

## **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.

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