

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CERETEC

0,5 mg kit per preparazione radiofarmaceutica

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 0,5 mg di esametazima (HM-PAO o (RR,SS)-4,8-diaza-3,6,6,9-tetrametil undecano-2,10-dione bisozima).

Ceretec viene ricostituito con Sodio Pertecnetato (Tc-99m) Iniettabile (non incluso nel kit) per ottenere Tecnezio (Tc-99m) esametazima iniettabile.

#### Eccipienti con effetti noti:

Il prodotto prima della ricostituzione contiene 1,77 mg di sodio per flaconcino, equivalente allo 0,09% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dalla WHO di 2 g di sodio per adulto (vedere paragrafo 4.4). Questo deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che assumono una dieta a regime controllato di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Kit per preparazione radiofarmaceutica.

Polvere per soluzione iniettabile.

Liofilo iniettabile da ricostituire con 5 ml di Sodio Pertecnetato (Tc-99m) Iniettabile sterile Ph. Eur. con una concentrazione radioattiva di 74-222 MBq/ml per ottenere Tc-99m esametazima iniettabile, come radiofarmaco diagnostico.

Sono disponibili confezioni da 2 e 5 flaconcini. Vengono fornite anche etichette per l'identificazione del prodotto marcato e tamponi sanitizzanti (contenenti 70% alcool isopropilico B.P.).

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

E' indicato per adulti; per la popolazione pediatrica vedere paragrafo 4.2.

Dopo marcatura con Sodio Pertecnetato (Tc-99m) soluzione iniettabile, la soluzione di Tecnezio (Tc-99m) esametazima è indicata per:

#### Neurologia

(i) Tc-99m esametazima è indicato per l'uso nella tomografia ad emissione di singolo fotone (SPECT). Nella perfusione cerebrale SPECT, l'obiettivo diagnostico è la rilevazione di alterazioni del flusso ematico regionale cerebrale, incluse:

- Valutazione di pazienti con malattia cerebrovascolare (in particolare ictus acuto, ischemia cronica e attacco ischemico transitorio);
- Lateralizzazione prechirurgica e localizzazione di focolai epilettogeni;
- Valutazione di pazienti con sospetta demenza (in particolare morbo di Alzheimer e demenza frontotemporale);
- Tecnica adiuvante nella diagnosi della morte cerebrale.

### Infezioni o malattie infiammatorie

(ii) Tc-99m esametazima è indicato anche per la marcatura *in vitro* (Tc-99m) dei leucociti. I leucociti marcati vengono successivamente reiniettati e viene eseguito un esame scintigrafico per evidenziare le aree di localizzazione. Questa procedura può essere utilizzata nella rivelazione di focolai infettivi locali (ascessi addominali), nello studio della piressia di origine sconosciuta e nella valutazione di stati infiammatori non associati a infezioni, come ad esempio nelle malattie infiammatorie intestinali.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

### Posologia

#### *Adulti*

- (i) Dose per scintigrafia cerebrale  
La dose normale per adulti (70kg) è di 555-1110 MBq per iniezione endovenosa, pari a 7,93-15,86 MBq prochilo.
- (ii) Localizzazione *in vivo* dei leucociti marcati con Tc-99m  
La dose normale per adulti (70kg) è di 185-370 MBq di iniezione endovenosa con leucociti marcati, pari a 2,65-5,29 MBq prochilo.

#### *Compromissione renale/Compromissione epatica*

E' richiesta un'attenta valutazione dell'attività da somministrare dato che in questi pazienti è possibile una maggiore esposizione alle radiazioni

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di Ceretec nei bambini e adolescenti deve essere considerato attentamente, in base alle esigenze cliniche e alla valutazione del rapporto rischio / beneficio in questo gruppo di pazienti.

Le attività da somministrare a bambini e adolescenti possono essere calcolate secondo le raccomandazioni della Scheda di dosaggio pediatrico della European Association of Nuclear Medicine (EANM) (Versione 5.7.2016) per un dato peso del paziente come riportato di seguito. I livelli di riferimento diagnostici nazionali non devono essere superati

- Per scintigrafia cerebrale

Peso (kg)	Attività (MBq)	Peso (kg)	Attività (MBq)	Peso (kg)	Attività (MBq)
3	100.0	22	274.0	42	473.5
4	100.0	24	295.8	44	495.7
6	100.0	26	318.1	46	518.0
8	110.9	28	333.1	48	533.0
10	140.4	30	355.3	50	554.8
12	162.7	32	377.6	52-54	584.8
14	184.9	34	399.9	56-58	621.6
16	207.2	36	414.4	60-62	658.4
18	229.5	38	436.7	64-66	695.7
20	251.7	40	458.9	68	725.2

- Localizzazione *in vivo* dei leucociti marcati con Tc-99m

Peso (kg)	Attività (MBq)	Peso (kg)	Attività (MBq)	Peso (kg)	Attività (MBq)
3	40.0	22	185.2	42	319.9
4	40.0	24	199.9	44	335.0

6	59.9	26	214.9	46	350.0
8	74.9	28	225.1	48	360.2
10	94.9	30	240.1	50	374.9
12	109.9	32	255.2	52-54	395.2
14	125.0	34	270.2	56-58	420.0
16	140.0	36	280.0	60-62	444.9
18	155.1	38	295.1	64-66	470.1
20	170.1	40	310.1	68	490.0

#### Modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere ricostituito prima della somministrazione al paziente.

Per la preparazione del paziente vedere paragrafo 4.4.

Per le istruzioni sulla marcatura del farmaco prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

La via di somministrazione è endovenosa, sia del prodotto libero che legato a leucociti.

L'iniezione a scopo diagnostico deve essere fatta una sola volta al giorno, e di regola, se necessario ripetere l'esame, attendere 48 ore prima del successivo esame.

Somministrare la sospensione di leucociti marcati con Tc-99m usando un ago da 19G subito dopo la marcatura, come descritto al paragrafo 12 punto B) Procedura per la separazione dei leucociti e successiva marcatura in vitro con Tc-99m esametazima.

Acquisizione delle immagini:

(i) Scintigrafia cerebrale

L'acquisizione delle immagini può iniziare dopo 30-90 minuti dall'iniezione.

Poichè utilizzando una gamma camera planare si possono visualizzare gravi alterazioni nella distribuzione cerebrale del tracciante, è vivamente raccomandato l'impiego di tecnica SPECT per massimizzare il valore dello studio.

(ii) Localizzazione *in vivo* dei leucociti marcati con Tc-99m.

L'indagine dinamica può essere ottenuta nei primi 60 minuti dopo l'iniezione per valutare la clearance polmonare e per visualizzare l'immediata migrazione cellulare.

L'indagine statica a 0,5-1,5 ore, 2-4 ore e, se necessario, a 18-24 ore dall'iniezione può essere eseguita per rivelare accumulo focale di attività. Fare attenzione nel distinguere tra localizzazione leucocitaria e normale biodistribuzione. Nella prima ora successiva all'iniezione di leucociti marcati con Tc-99m, l'attività è presente nei polmoni, fegato, milza, pool sanguigno e midollo osseo così come nella vescica. Anche i reni (parenchima e/o pelvi renale) e cistifellea possono essere visualizzati. Questo pattern di attività è visibile sino a 4 ore dopo l'iniezione a parte l'attività polmonare che è abbondantemente ridotta e un debole residuo intestinale che può essere ancora visibile. Dopo 24 ore è visibile una sostanziale attività colica, in aggiunta alle normali aree visualizzate nelle prime scansioni.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad uno qualsiasi dei componenti del prodotto marcato.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Gravidanza e allattamento, vedere paragrafo 4.6.

#### Potenziale di reazioni di ipersensibilità o anafilattiche

La possibilità di ipersensibilità comprendente reazioni anafilattiche/anafilattoidi deve sempre essere considerata.

In caso di reazioni di ipersensibilità o anafilattiche, la somministrazione del medicinale deve essere sospesa immediatamente e iniziato il trattamento per via endovenosa, se necessario. Per consentire l'intervento immediato in caso di emergenza, i medicinali necessari e le attrezzature come il tubo endotracheale e il ventilatore devono essere immediatamente disponibili.

#### Giustificazione del rapporto rischio/beneficio individuale

Per ciascun paziente, l'esposizione alle radiazioni ionizzanti deve essere giustificata in base al possibile beneficio. L'attività somministrata deve essere in ogni caso la più bassa possibile per ottenere le informazioni diagnostiche richieste.

#### Compromissione renale/epatica

Un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio nei pazienti con danno renale è necessaria dal momento che è possibile un aumento dell'esposizione alle radiazioni.

#### Popolazione pediatrica

Per informazioni relative all'uso nella popolazione pediatrica, vedere paragrafo 4.2. L'attività somministrata ai bambini dovrebbe essere determinata in base al peso corporeo e dovrebbe essere la più bassa ragionevolmente ottenibile per la qualità dell'immagine diagnostica.

E' richiesta un'attenta considerazione dell'indicazione dal momento che la dose efficace in MBq è più alta che negli adulti (vedere paragrafo 11).

#### Preparazione del paziente

Il paziente deve essere ben idratato prima dell'inizio dell'esame ed esortato a svuotarsi il più spesso possibile durante le prime ore dopo l'esame, al fine di ridurre le radiazioni.

#### Avvertenze generali

Il prodotto non deve essere somministrato direttamente al paziente. Il contenuto del flaconcino deve essere utilizzato esclusivamente in abbinamento a Sodio Pertecnetato (Tc-99m) per ottenere un composto radioattivo iniettabile secondo le procedure descritte nel paragrafo 12.

#### **Solamente per i leucociti marcati con Ceretec reiniettati:**

Nella preparazione dei leucociti marcati con tecnezio-99m è fondamentale lavare completamente le cellule dagli agenti sedimentanti prima di reiniettarle nel paziente in quanto il materiale utilizzato per la separazione cellulare potrebbe indurre reazioni di ipersensibilità.

E' preferibile evitare l'uso di leucociti marcati con Ceretec nei bambini e adolescenti.

Per la preparazione e somministrazione di leucociti marcati, seguire le normali precauzioni di sicurezza relative alla manipolazione del materiale ematico.

Fare attenzione quando si utilizza questo radiofarmaco per marcare elementi del sangue. Anche se il soggetto è stato testato, nessun metodo può garantire l'assenza di virus dell'epatite B, HIV o altri agenti infettivi. Tutti i campioni di sangue umano devono essere considerati come potenzialmente infettivi.

#### Dopo l'esame

Evitare il contatto ravvicinato con lattanti e donne in stato di gravidanza.

#### Avvertenze specifiche

A seconda delle condizioni di iniezione richieste per il paziente, il contenuto in sodio potrebbe in alcuni casi essere maggiore di 1 mmol (23 mg) per unità di dosaggio, equivalente allo 1,15 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dalla WHO di 2 g di sodio per adulto. Questo deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che assumono una dieta a basso contenuto in sodio.

Precauzioni nei confronti del rischio ambientale sono riportate nella Sezione 6.6.

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

Non sono stati eseguiti studi di interazione e nessuna interazione con altri farmaci è stata segnalata fino ad ora.

#### 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. Quando esiste una situazione incerta è importante che la radiazione a cui viene esposta debba essere la minima accettabile per ottenere l'informazione clinica desiderata. 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

Non sono disponibili dati relativi all'uso di questo farmaco nella donna durante la gravidanza. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione negli animali.

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 ed il feto.

La stima della dose di radiazioni assorbita dall'utero successivamente ad iniezione endovenosa di Tc-99m esametazima o di leucociti marcati è riportata nella sezione 11. Una dose di radiazione superiore a 0,5 mGy (equivalente all'esposizione annuale alla radiazione di fondo) dovrebbe essere considerata come un potenziale rischio per il feto.

##### Allattamento

Prima di somministrare radiofarmaci ad una donna che allatta al seno, si deve prendere in considerazione la possibilità di posticipare l'indagine fino al termine dell'allattamento e deve essere verificato che sia stato scelto il radiofarmaco più appropriato tenendo in considerazione la secrezione di attività nel latte materno.

Se la somministrazione è considerata necessaria, l'allattamento al seno deve essere interrotto per 12 ore ed il latte prodotto deve essere eliminato.

Il contatto ravvicinato con bambini deve essere limitato in questo periodo.

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze degli effetti indesiderati sono definite come segue:

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

##### **Disturbi del sistema immunitario**

Frequenza non nota: ipersensibilità inclusi rash, eritema, orticaria, angioedema, prurito

Solamente per i leucociti marcati con Ceretec reiniettati:

Frequenza non nota: ipersensibilità inclusi rash, eritema, orticaria, angioedema, prurito, reazione anafilattoide o shock anafilattoide

### **Patologie del sistema nervoso**

Frequenza non nota: cefalea, capogiro, parestesia

### **Patologie vascolari**

Frequenza non nota: vampata di calore

### **Patologie gastrointestinali**

Frequenza non nota: nausea, vomito

### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

Frequenza non nota: condizioni asteniche (ad esempio malessere, affaticamento)

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è correlata all'induzione di cancro ed alla potenziale insorgenza di difetti ereditari. Poiché la dose efficace risultante dalla somministrazione di un'attività (massima consigliata) di 1110 MBq per un adulto di 70 kg è di circa 10,3 mSv, si prevede una bassa probabilità di comparsa di questi eventi avversi.

#### *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 <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

In caso di somministrazione di un sovradosaggio di radiazioni con Sodio Pertecnetato [ $^{99m}\text{Tc}$ ], la dose assorbita può essere ridotta se possibile aumentando l'eliminazione del radionuclide dal corpo attraverso frequente minzione e defecazione. Le misure da adottare per ridurre i possibili effetti indesiderati comprendono un frequente svuotamento della vescica e la stimolazione della diuresi ed escrezione fecale.

Il paziente stesso deve essere mantenuto in locali idonei dal punto di vista radioprotezionistico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Composti del tecnezio-99mTc

Codice ATC: V09AA01 e V09HA02

Non esistono attività farmacologiche ascrivibili all'iniezione endovenosa di Tc-99m esametazima o di leucociti marcati con Tc-99m esametazima.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

(i) Iniezione endovenosa diretta

#### Distribuzione

Il complesso di Tc-99m del principio attivo è neutro, lipofilo e di peso molecolare sufficientemente basso da consentirgli il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica. Viene rapidamente rimosso dal circolo dopo l'iniezione endovenosa.

#### Captazione da parte degli organi

La captazione cerebrale raggiunge un picco massimo di 3,5-7% della dose iniettata entro un minuto dall'iniezione. Nei due minuti successivi all'iniezione c'è un "wash-out" massimo pari al 15% circa dell'attività cerebrale, dopodiché c'è una minima perdita di attività nelle 24 ore successive, escludendo il

decadimento fisico del Tc-99m. L'attività di fondo (non legata al tessuto cerebrale) è ampiamente distribuita in tutto il corpo, particolarmente a livello dei tessuti molli e muscolare.

#### Eliminazione

Circa il 20% della dose iniettata viene rimossa dal fegato immediatamente dopo l'iniezione ed escreta dal sistema epatobiliare. Circa il 40% della dose iniettata viene escreta a livello renale tramite le urine nelle 48 ore successive all'iniezione. Ciò comporta una riduzione generale dell'attività di fondo presente nei tessuti molli e muscolare.

(ii) Iniezione di leucociti marcati

#### Distribuzione

I leucociti marcati con Tc-99m si distribuiscono tra pool marginale epatico (entro 5 minuti), splenico (entro circa 40 minuti) e il pool circolante (quest'ultimo rappresenta approssimativamente il 50% del pool leucocitario totale). Circa il 37% dei leucociti marcati si trovano nel pool circolante dopo 40 minuti dall'iniezione.

#### Eliminazione

L'attività del tecnezio-99m viene rilasciata lentamente dalle cellule ed escreta in parte per via renale e in parte per via epatica attraverso la cistifellea. Ciò determina un aumento dell'attività a livello intestinale.

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

Non ci sono dati preclinici rilevanti sulla sicurezza per l'utilizzo del prodotto secondo le indicazioni autorizzate.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Il prodotto finito contiene i seguenti eccipienti:

Sodio cloruro (4,5 mg)

Cloruro stannoso diidrato (7,6 mcg)

Azoto

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere mescolato con altri prodotti ad eccezioni di quelli menzionati nei paragrafi 6.6 e 12.

### **6.3 Periodo di validità**

1 anno

Dopo marcatura conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare o refrigerare. Il prodotto marcato deve essere iniettato entro 30 minuti dalla ricostituzione.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Kit in confezionamento integro: conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la marcatura del farmaco, 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

E' fornito in un flaconcino di vetro sotto forma di polvere liofilizzata; il flaconcino è sigillato con tappo di gomma di clorobutile e rivestimento metallico.

### **Confezioni:**

Sono disponibili confezioni da 1, 2 e 5 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Avvertenze generali

I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati solo da personale autorizzato in strutture sanitarie appositamente designate. Il ricevimento, la conservazione, l'uso, il trasferimento e lo smaltimento devono essere eseguiti in conformità alle normative e/o alle appropriate autorizzazioni dell'Autorità competente locale.

I radiofarmaci intesi per somministrazione ai pazienti devono essere preparati sotto il controllo del medico nucleare seguendo i requisiti di sicurezza radiologica e qualità farmaceutica. Devono essere prese adeguate precauzioni asettiche, per soddisfare i requisiti di Buone Pratiche di Produzione Farmaceutica.

Il prodotto non deve essere somministrato direttamente al paziente. Il contenuto del flaconcino deve essere utilizzato esclusivamente in abbinamento a Sodio Pertecnetato (Tc-99m) per ottenere un composto radioattivo iniettabile secondo le procedure descritte nella sezione 12.

Devono essere osservate le normali precauzioni per la manipolazione dei materiali radioattivi. Per la preparazione e somministrazione di leucociti marcati seguire le normali precauzioni di sicurezza relative alla manipolazione del materiale ematico (vedere anche paragrafo 4.4).

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

Le procedure di somministrazione devono essere eseguite in modo tale da minimizzare il rischio di contaminazione del medicinale e di irradiazione degli operatori. È obbligatorio l'uso di una schermatura adeguata.

Il contenuto del kit prima della ricostituzione non è radioattivo. Tuttavia, dopo l'aggiunta di Sodio Pertecnetato (Tc-99m) Farmacopea Europea, la preparazione finale deve essere mantenuta adeguatamente schermata.

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per le altre persone, per irradiazione esterna o contaminazione con urina, vomito, ecc.. Precauzioni per proteggersi dalle radiazioni devono essere prese in accordo alla normativa locale vigente.

I materiali contaminati devono essere smaltiti come materiale radioattivo in conformità alla normativa locale vigente.

Prima di essere sigillato con tappo in gomma il flaconcino del prodotto liofilo è riempito leggermente con azoto inerte a pressione leggermente inferiore a quella atmosferica.

Il prodotto non contiene conservanti antimicrobici. Tc-99m esametazima non deve essere unito a sostanze che non siano quelle raccomandate per la ricostituzione.

Per maggiori dettagli circa la conservazione, l'eluizione, la manipolazione e lo smaltimento del Generatore Sterile di Tc-99m usato come sorgente di Sodio Pertecnetato (Tc-99m) Iniettabile richiesti per la ricostituzione del Ceretec, l'utilizzatore deve riferirsi alle "istruzioni per l'uso" fornite con il Generatore dal produttore.



Dopo l'uso, tutti i materiali connessi alla preparazione e alla somministrazione dei radiofarmaci, compreso il prodotto inutilizzato ed il suo contenitore, devono essere decontaminati o trattati come rifiuti radioattivi e smaltiti in accordo con le specifiche normative previste dalle autorità competenti locali.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GE Healthcare S.r.l.  
Via Galeno 36  
20126 Milano  
Italia

## 8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

029372012 - 1 flaconcino  
029372024 - 2 flaconcini  
029372036 - 5 flaconcini

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

21 Settembre 1995

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

## 11. DOSIMETRIA

### Dati Nucleari per il Tecnezio-99m

Il Sodio Pertecnetato (Tc-99m) Iniettabile Ph. Eur. è prodotto da un generatore ( $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Il Tecnezio (Tc-99m) decade con un'emissione di radiazioni gamma (energia 141keV, 88,5%; 143keV, 0,03%) e un'emivita di 6,02 ore a tecnezio ( $^{99}\text{Tc}$ ) che, alla luce della sua lunga emivita di  $2,13 \times 10^5$  anni, può essere considerato quasi stabile.

Il "dose rate" a 0,5 m da un flaconcino contenente 1,11 GBq di Tecnezio-99m può essere ridotto a 2,5 mSv/h da una schermatura di 2 mm di piombo.

### Scintigrafia cerebrale

La seguente tabella mostra la dosimetria in accordo alla pubblicazione ICRP 128 (International Commission on Radiological Protection Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances, Ann ICRP 2015

Organo	Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)					
	Adulti	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno	Neonati
Surrenali	5,3E-03	6.7E-03	9.9E-03	1.4E-02	2.4E-02	6.6E-02
Superfici ossee	5.1E-03	6.4E-03	9.4E-03	1.4E-02	2.4E-02	7.3E-02
Cervello	6.8E-03	1.1E-02	1.6E-02	2.1E-02	3.7E-02	8.4E-02
Mammella	2.0E-03	2.4E-03	3.7E-03	5.6E-03	9.5E-03	3.4E-02
Parete della cistifellea	1,8E-02	2.1E-02	2.8E-02	4.8E-02	1.4E-01	3.2E-01
Tratto gastro-intestinale						
Parete dello stomaco	6.4E-03	8.5E-03	1.2E-02	1.9E-02	3.6E-02	1.4E-01
Parete dell'intestino tenue	1,2E-02	1.5E-02	2.4E-02	3.6E-02	6.5E-02	2.1E-01
Parete del colon	1,7E-02	2.2E-02	3.5E-02	5.5E-02	1.0E-01	2.9E-01
Parete dell'intestino crasso superiore	1,8E-02	2.4E-02	3.8E-02	6.0E-02	1.1E-01	3.1E-01
Parete dell'intestino crasso inferiore	1,5E-02	1.9E-02	3.1E-02	4.8E-02	9.0E-02	2.7E-01
Parete del cuore	3,7E-03	4.7E-03	6.7E-03	9.7E-03	1.6E-02	5.0E-02
Reni	3.4E-02	4.1E-02	5.7E-02	8.1E-02	1.4E-01	3.6E-01
Fegato	8.6E-03	1.1E-02	1.6E-02	2.3E-02	4.0E-02	9.2E-02
Polmoni	1,1E-02	1.6E-02	2.2E-02	3.4E-02	6.3E-02	1.7E-01
Muscoli	2.8E-03	3.5E-03	5.0E-03	7.3E-03	1.3E-02	4.5E-02
Esofago	2.6E-03	3.3E-03	4.7E-03	6.9E-03	1.1E-02	4.1E-02
Ovaie	6.6E-03	8.3E-03	1.2E-02	1.7E-02	2.7E-02	8.1E-02
Pancreas	5.1E-03	6.5E-03	9.7E-03	1.4E-02	2.3E-02	6.9E-02
Midollo osseo (rosso)	3.4E-03	4.1E-03	5.9E-03	8.0E-03	1.4E-02	4.2E-02
Cute	1.6E-03	1.9E-03	2.9E-03	4.5E-03	8.3E-03	3.2E-02
Milza	4.3E-03	5.4E-03	8.2E-03	1.2E-02	2.0E-02	5.9E-02
Testicoli	2.4E-03	3.0E-03	4.4E-03	6.1E-03	1.1E-02	3.9E-02
Timo	2.6E-03	3.3E-03	4.7E-03	6.9E-03	1.1E-02	4.1E-02
Tiroide	2.6E-02	4.2E-02	6.3E-02	1.4E-01	2.6E-01	3.7E-01
Parete della vescica	2.3E-02	2.8E-02	3.3E-02	3.3E-02	5.6E-02	1.5E-01
Utero	6.6E-03	8.1E-03	1.2E-02	1.5E-02	2.5E-02	7.5E-02
Organi rimanenti	3.2E-03	4.0E-03	6.0E-03	9.2E-03	1.7E-02	5.3E-02
<b>Dose effettiva (mSv/MBq)</b>	<b>9.3E-03</b>	<b>1.1E-02</b>	<b>1.7E-02</b>	<b>2.7E-02</b>	<b>4.9E-02</b>	<b>1.2E-01</b>

La dose efficace risultante dalla somministrazione di un'attività (massima consigliata) di 1110 MBq per un adulto di 70 kg è di circa 10,3 mSv. Per un'attività somministrata di 740 MBq la dose di radiazioni tipica all'organo bersaglio (cervello) è di 5,0 mGy e la dose tipica di radiazioni all'organo critico (reni) è di 25,2 mGy.

#### Localizzazione *in vivo* dei leucociti marcati (Tc-99m).

La seguente tabella mostra la dosimetria in accordo alla pubblicazione ICRP 128 (International Commission on Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances, Ann ICRP 2015).

Organo	Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)				
	Adulti	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Surrenali	1,2E-02	1,2E-02	1,8E-02	2,6E-02	4,3E-02
Superfici ossee	1,6E-02	2,1E-02	3,4E-02	6,1E-02	1,5E-01
Cervello	2,3E-03	2,9E-03	4,4E-03	7,0E-03	1,3E-02
Mammella	2,4E-03	2,9E-03	4,9E-03	7,6E-03	1,3E-02
Parete della cistifellea	8,4E-03	1,0E-02	1,6E-02	2,5E-02	3,6E-02
Tratto gastro-intestinale					
Parete dello stomaco	8,1E-03	9,6E-03	1,4E-02	2,0E-02	3,2E-02
Parete dell'intestino tenue	4,6E-03	5,7E-03	8,7E-03	1,3E-02	2,1E-02
Parete del colon	4,3E-03	5,4E-03	8,4E-03	1,2E-02	2,1E-02
Parete dell'intestino crasso superiore	4,7E-03	5,9E-03	9,3E-03	1,4E-02	2,3E-02
Parete dell'intestino crasso inferiore	3,7E-03	4,8E-03	7,3E-03	1,0E-02	1,8E-02
Parete del cuore	9,4E-03	1,2E-02	1,7E-02	2,5E-02	4,4E-02
Reni	1,2E-02	1,4E-02	2,2E-02	3,2E-02	5,4E-02
Fegato	2,0E-02	2,6E-02	3,8E-02	5,4E-02	9,7E-02
Polmoni	7,8E-03	9,9E-03	1,5E-02	2,3E-02	4,1E-02
Muscoli	3,3E-03	4,1E-03	6,0E-03	8,9E-03	1,6E-02
Esofago	3,5E-03	4,2E-03	5,8E-03	8,6E-03	1,5E-02
Ovaie	3,9E-03	5,0E-03	7,2E-03	1,1E-02	1,8E-02
Pancreas	1,3E-02	1,6E-02	2,3E-02	3,4E-02	5,3E-02
Midollo osseo (rosso)	2,3E-02	2,5E-02	4,0E-02	7,1E-02	1,4E-01
Cute	1,8E-03	2,1E-03	3,4E-03	5,5E-03	1,0E-02
Milza	1,5E-01	2,1E-01	3,1E-01	4,8E-01	8,5E-01
Testicoli	1,6E-03	2,1E-03	3,2E-03	5,1E-03	9,2E-03
Timo	3,5E-03	4,2E-03	5,8E-03	8,6E-03	1,5E-02
Tiroide	2,9E-03	3,7E-03	5,8E-03	9,3E-03	1,7E-02
Parete della vescica	2,6E-03	3,5E-03	5,2E-03	7,8E-03	1,4E-02
Utero	3,4E-03	4,3E-03	6,5E-03	9,7E-03	1,6E-02
Organi rimanenti	3,4E-03	4,2E-03	6,3E-03	9,5E-03	1,6E-02
<b>Dose effettiva (mSv/MBq)</b>	<b>1,1E-02</b>	<b>1,4E-02</b>	<b>2,2E-02</b>	<b>3,4E-02</b>	<b>6,2E-02</b>

La dose efficace risultante dalla somministrazione di un'attività (massima raccomandata) di 370 MBq per un adulto del peso di 70 Kg è circa 4,1 mSv.

## 12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Il prelievo di ciascuna dose dal flaconcino deve avvenire in condizioni di asepsi. Il flaconcino non deve essere aperto prima della decontaminazione microbica del tappo di gomma e la soluzione deve essere prelevata attraverso il tappo utilizzando una siringa monodose dotata di un'adeguata schermatura di protezione e un ago sterile monouso oppure utilizzando un sistema automatico di somministrazione autorizzato.

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

### A) Metodo di preparazione di Tc-99m esametazima per iniezione endovenosa o per marcatura in vitro dei leucociti

La preparazione del preparato iniettabile deve avvenire in locali debitamente autorizzati e controllati secondo le norme radioprotezionistiche (camera calda), e da personale autorizzato a norma di legge alla manipolazione di radionuclidi.

- 1) Porre il flaconcino di Ceretec in un contenitore schermato e disinfettare il tappo con l'apposito tampone fornito.
- 2) Con una siringa da 10 ml iniettare nel flaconcino schermato 5 ml di eluato sterile di un generatore di Tecnezio-99m osservando le seguenti precauzioni:
  - a) Per ottenere la massima purezza radiochimica ricostituire con l'eluato di un generatore di Tc-99m appena eluito.
  - b) Non utilizzare un eluato più vecchio di 2 ore. Il generatore deve essere eluito nelle 24 ore precedenti.
  - c) Al flaconcino possono essere aggiunti 0,37-1,11 GBq di Tc-99m.
  - d) Prima della ricostituzione l'eluato può essere corretto per ottenere l'esatta concentrazione radioattiva (0,37-1,11 GBq in 5ml) diluendolo con soluzione fisiologica.
  - e) Deve essere utilizzato pertecnetato conforme alle specifiche prescritte dalle monografie sul Sodio Pertecnetato (Tc-99m) Iniettabile di USP e BP/Ph. Eur.
  - f) Il pH dell'iniezione è di 9,0-9,8.

Prima di ritirare la siringa dal flaconcino aspirare 5 ml di gas dallo spazio sovrastante la soluzione in modo da normalizzare la pressione nel flaconcino. Agitare il flaconcino schermato per 10 secondi così da dissolvere completamente la polvere. Il controllo dell'avvenuta dissoluzione deve avvenire attraverso apposito vetro schermato.

- 3) Dosare l'attività totale e calcolare il volume da iniettare o da utilizzare per la marcatura in vitro dei leucociti.
- 4) Compilare l'etichetta fornita ed attaccarla al flaconcino.
- 5) Utilizzare al massimo entro 30 minuti dalla ricostituzione. Smaltire il materiale non utilizzato.

#### **B) Procedura per la separazione dei leucociti e successiva marcatura in vitro con Tc-99m esame tazima.**

Per la preparazione e somministrazione di leucociti marcati seguire le normali precauzioni di sicurezza relative alla manipolazione del materiale ematico (vedere paragrafo 4.4).

Per la manipolazione del materiale radioattivo seguire le normali precauzioni di sicurezza e mantenere condizioni asettiche al fine di conservare la sterilità del contenuto del flaconcino.

- 1) Porre 9 ml di acido citrato destrosio (ACD) in 2 siringhe da 60 ml non eparinizzate.
- 2) Prelevare con ogni siringa 51 ml di sangue al paziente utilizzando un Butterfly 19 G. Chiudere le siringhe in modo sterile. Per evitare la formazione di bolle e schiuma, durante il riempimento delle provette far scorrere il sangue lentamente lungo le pareti delle stesse.
- 3) In 5 provette con tappo a vite e fondo conico, sterili, porre 2 ml di agente sedimentante. E' raccomandato l'uso di idrossietilamido al 6%. Alternativamente può essere utilizzata una preparazione sterile di metil cellulosa al 2% in soluzione fisiologica 0,9%.

4) Aggiungere in ognuna delle 5 provette 20 ml del sangue prelevato (già trattato con anticoagulante). Porre in un contenitore analogo, privo di agente sedimentante, i rimanenti 20 ml di sangue.

5) Agitare lentamente, per inversione, le 5 provette ben chiuse. Aprirle in seguito e con un ago sterile eliminare le bolle formate. Richiudere e lasciar sedimentare gli eritrociti per 30-60 minuti. Il tempo necessario per la sedimentazione eritrocitaria dipende dalle condizioni del paziente. Come regola generale il processo può considerarsi completo quando gli eritrociti sedimentati rappresentano circa metà del volume ematico totale.

Al termine della sedimentazione aspirare il supernatante, di colore paglierino, dalle 5 provette evitando accuratamente la contaminazione con gli eritrociti sedimentati. Il supernatante contiene leucociti e piastrine. Trasferire in 3 provette universali (15 ml in ciascuna) il supernatante.

6) Nel frattempo centrifugare la provetta con 20 ml di sangue senza agente sedimentante a 2000 g per 10 minuti, al fine di ottenere un supernatante libero da cellule contenente acido citrato destrosio da utilizzare a temperatura ambiente come medium per la marcatura cellulare e la reiniezione.

7) Centrifugare le 3 provette da 15 ml di cui al punto 5 a 150 g per 5 minuti per ottenere un supernatante contenente piastrine e un pellet di leucociti misti.

8) Rimuovere la maggior parte del supernatante contenente piastrine e trasferirlo in 2 o più provette universali. Centrifugare a 2000 g per 10 minuti per ottenere un supernatante, privo di cellule contenente agente sedimentante. Questo verrà utilizzato per lavare le cellule dopo la marcatura.

9) Nel frattempo risospendere il pellet di leucociti misti agitolandolo delicatamente. Utilizzando una siringa senza ago riunire tutti i pellet in un'unica provetta e, utilizzando la stessa siringa, aggiungere 1ml di plasma privo di cellule contenenti acido citrato destrosio (punto 6). Risospendere agitolando delicatamente.

10) Ricostituire un flaconcino di Ceretec con 5 ml di eluato del generatore di Tecnezio contenente approssimativamente 500 MBq di  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  secondo la seguente procedura:

a) Porre il flaconcino di Ceretec in un contenitore schermato e disinfettare il tappo con l'apposito tampone fornito.

b) Con una siringa da 10 ml iniettare nel flaconcino schermato 5 ml di eluato sterile di un generatore di Tecnezio-99m osservando le seguenti precauzioni:

- Per ottenere la massima purezza radiochimica ricostituire con l'eluato di un generatore di Tc-99m appena eluito.

- Non utilizzare un eluato più vecchio di 2 ore. Il generatore deve essere eluito nelle 24 ore precedenti.

- Al flaconcino possono essere aggiunti 0,37-1,11 GBq di Tc-99m.

- Prima della ricostituzione l'eluato può essere corretto per ottenere l'esatta concentrazione radioattiva (0,37-1,11 GBq in 5 ml) diluendolo con soluzione fisiologica.

- Deve essere utilizzato pertecnetato conforme alle specifiche prescritte dalle monografie sul Sodio Pertecnetato (Tc-99m) Iniettabile di USP e BP/Ph. Eur.

- Il pH dell'iniezione è di 9,0-9,8.

Prima di ritirare la siringa dal flaconcino aspirare 5 ml di gas dallo spazio sovrastante la soluzione in modo da normalizzare la pressione nel flaconcino. Agitare il flaconcino schermato per 10 secondi così da dissolvere completamente la polvere. Il controllo dell'avvenuta dissoluzione deve avvenire attraverso apposito vetro schermato.

- c) Dosare l'attività totale e calcolare il volume da utilizzare per la marcatura *in vitro* dei leucociti.
- d) Compilare l'etichetta fornita ed attaccarla al flaconcino.
- e) Utilizzare al massimo entro 30 minuti dalla ricostituzione. Smaltire il materiale non utilizzato.
- 11) Immediatamente dopo la ricostituzione aggiungere 4 ml di <sup>99m</sup>Tc esametazima al pellet di leucociti misti sospesi nel supernatante libero da cellule (punto 9).
- 12) Mescolare delicatamente per roteazione e incubare a temperatura ambiente per 10 minuti.
- 13) Verificare immediatamente per mezzo di cromatografia la purezza radiochimica come indicato nel paragrafo "Valutazione della purezza radiochimica".
- 14) Terminata l'incubazione aggiungere delicatamente 10ml di supernatante libero da cellule contenente agente sedimentante (punto 8) per bloccare la reazione di marcatura. Mischiare delicatamente le cellule per inversione.
- 15) Centrifugare a 150 g per 5 minuti.
- 16) Rimuovere tutto il supernatante. E' importante che tutto il supernatante contenente <sup>99m</sup>Tc esametazima non legato venga rimosso a questo stadio. Ciò può essere ottenuto agevolmente usando una siringa con ago 19 G.
- 17) Risospendere delicatamente i leucociti marcati con 5-10 ml di supernatante libero da cellule contenente acido citrato destrosio (punto 6). Mescolare delicatamente per roteazione.
- 18) Misurare la radioattività nelle cellule e nel supernatante (punto 16). Calcolare l'efficienza di marcatura che è l'attività cellulare espressa come percentuale della somma dell'attività cellulare e dell'attività del supernatante.  
La resa di marcatura dipende dalla conta leucocitaria del paziente ed è funzione del volume del campione di sangue iniziale. Utilizzando i volumi indicati (punto 2) la resa di marcatura attesa dovrebbe essere circa del 55%.
- 19) Trasferire la sospensione di leucociti marcati in una siringa di plastica non eparinizzata (senza uso di ago). Misurare la radioattività.
- 20) Le cellule marcate sono ora pronte per essere reiniettate (nel più breve tempo possibile).

### C) Controllo di qualità

Nel preparato iniettabile di esametazima possono essere presenti 3 potenziali impurezze radiochimiche. Queste sono:

- un complesso secondario di Tc-<sup>99m</sup> esametazima
- pertecnetato libero
- Tc-<sup>99m</sup> idrolizzato-ridotto

Per una definizione completa della composizione radiochimica del composto iniettabile è necessaria la combinazione di 2 sistemi cromatografici.

Campioni di sostanza vengono posti a 2,5 cm dall'estremità di 2 strisce TLC-SA (SILICIC ACID COATED): (2 cm (± 2 mm) x 20 cm). Porre immediatamente le strisce nelle vasche per cromatografia ascendente contenenti solvente fresco, una contenente butan-2-one e l'altra una soluzione acquosa di sodio cloruro 0,9% (1 cm di profondità). Dopo un'eluizione di 14 cm le strisce vengono rimosse, vengono segnati i fronti del solvente e vengono asciugate. La distribuzione dell'attività viene determinata utilizzando un'apposita apparecchiatura di conteggio.

## Interpretazione dei cromatogrammi

### Sistema 1 (TLC-SA: butan-2-one (MEK))

Il complesso secondario Tc-esametazima e il Tc-idrolizzato ridotto rimangono all'origine. Il complesso lipofilo Tc esametazima e il pertecnetato migrano a Rf 0,8-1,0.

### Sistema 2 TLC-SA: 0,9% sodio cloruro)

Il complesso lipofilo Tc-esametazima, il complesso secondario Tc-esametazima e il tecnezio idrolizzato ridotto rimangono all'origine. Il pertecnetato migra a Rf 0,8-1,0.

1) Dal sistema 1 calcolare la percentuale di attività della somma del complesso secondario Tc-esametazima e del tecnezio idrolizzato ridotto dal Sistema 1 (A%).

Dal sistema 2 calcolare la percentuale di attività del pertecnetato (B%).

2) La purezza radiochimica (percentuale del complesso lipofilo Tc-esametazima) è data da :  
 $100 - (A\% + B\%)$  dove:

A% rappresenta il livello di complesso secondario Tc-esametazima più il livello di tecnezio idrolizzato ridotto.

B% rappresenta il livello di pertecnetato

La purezza radiochimica minima attesa è circa dell'80% a patto che i campioni vengano prelevati entro 30 minuti dalla ricostituzione e testati immediatamente dopo.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web di AIFA:  
<http://www.agenziafarmaco.com/>