RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IASONfluoride 2,0 GBq/ml, soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 2,0 GBq di sodio fluoruro-(^{18}F) alla data e orario della calibrazione.

L'attività per flaconcino varia da 0,74 GBq a 44 GBq alla data e orario della calibrazione.

Il fluoro (^{18}F) decade ad ossigeno stabile (^{18}O) con un'emivita di circa 110 minuti emettendo una radiazione di positroni con energia massima di 634 keV, seguita da una radiazione fotonica di annichilazione di 511 keV.

Eccipienti con effetti noti:
Ogni ml contiene 3,57 mg di sodio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.
Soluzione incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

La tomografia ad emissione di positroni (PET) con sodio fluoruro (^{18}F) è indicata per le immagini funzionali nelle malattie in cui il target diagnostico sia l'alterata attività osteogenica. Le seguenti indicazioni sono state documentate in modo particolare:
- Rilevazione e localizzazione delle metastasi ossee in caso di cancro negli adulti.
- Come supporto nella valutazione del dolore alla schiena di origine ambigua negli adulti, quando le modalità di immagini convenzionali non sono conclusive.
- Come supporto nella rilevazione della presenza di lesioni ossee correlate al sospetto di abuso su bambini.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti
L'attività raccomandata per un adulto che pesa 70 kg è 370 MBq (l'attività verrà adattata alla massa corporea, al tipo di telecamera usata, PET/TAC, e alla modalità di acquisizione. L'attività potrebbe variare da 100 a 400 MBq, somministrati mediante iniezione endovenosa diretta.
Se necessario, gli esami PET con sodio fluoruro (^{18}F) possono essere ripetuti entro un breve periodo di tempo.

Popolazioni particolari

Pazienti con compromissione renale
In caso di compromissione renale, l'esposizione alla radiazione ionizzante può essere aumentata. Questo deve essere tenuto in considerazione quando si calcola l'attività da somministrare.

Popolazione pediatrica
L'uso nei bambini e adolescenti deve essere attentamente valutato in base alle esigenze cliniche e valutando il rapporto rischio/beneficio in questo gruppo di pazienti. Le attività da somministrare ai bambini e agli adolescenti possono essere calcolate in base alle raccomandazioni della Cartella di dosaggio del gruppo di lavoro pediatrico EANM; l'attività somministrata ai bambini e agli adolescenti può essere calcolata moltiplicando un'attività basale (per scopi di calcolo) per i coefficienti dipendenti dalla massa corporea forniti nella tabella seguente.

A[MBq]somministrati = Attività basale × Coefficiente

Si raccomanda un'attività minima di 14 MBq in caso di acquisizione con un sistema PET in 3D e 26 MBq in caso di acquisizione con un sistema PET in 2D. Nei bambini è preferibile un'acquisizione delle immagini in modalità 3D.

Peso [kg]	Coefficiente	**Peso [kg]**	Coefficiente	**Peso [kg]**	Coefficiente
3	1,00	**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 per via endovenosa.
Multi dose.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.
Per le indicazioni sulla diluizione del prodotto prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.
Per la preparazione del paziente vedere paragrafo 4.4.
L'attività del sodio fluoruro (^{18}F) deve essere misurata con un attivimetro subito prima dell'iniezione.
L'iniezione deve essere endovenosa per evitare l'irradiazione provocata da stravaso locale, così come gli artefatti dell'immagine.

Acquisizione dell'immagine
Le scansioni di emissione vengono generalmente iniziate 60 minuti dopo l'iniezione di sodio fluoruro (^{18}F). A patto che rimanga attività sufficiente per le conte statistiche adeguate, le scansioni PET con sodio fluoruro (^{18}F) possono anche essere eseguite fino a due o tre ore dopo la somministrazione, riducendo pertanto l'attività in background. Si raccomanda di urinare immediatamente prima dell'acquisizione delle immagini per ridurre l'attività nelle pelvi.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Giustificazione per il beneficio/rischio individuale
Per ciascun paziente l'esposizione alla radiazione deve essere giustificabile dal probabile beneficio. L'attività somministrata deve in ogni caso essere la più bassa possibile per ottenere le informazioni diagnostiche richieste.

Compromissione renale
È richiesta un'attenta considerazione del rapporto beneficio rischio in questi pazienti poiché è possibile un'aumentata esposizione alla radiazione.

Popolazione pediatrica
Per le informazioni sull'uso nella Popolazione pediatrica vedere paragrafo 4.2.
È richiesta un'attenta considerazione dell'indicazione poiché la dose effettiva per MBq è più alta rispetto agli adulti (vedere paragrafo 11).

Preparazione del paziente
Il paziente deve essere ben idratato prima di iniziare l'esame e deve essergli consigliato di urinare il più spesso possibile durante le prime ore dopo lo studio per ridurre la radiazione.

Interpretazione delle immagini della PET con sodio fluoruro (^{18}F)
Il sodio fluoruro (^{18}F) ha una sensibilità maggiore per la rilevazione delle lesioni ossee rispetto ad altri traccianti che si legano all'osso (fosfati e derivati dell'acido fosfonico marcati con ^{99m}Tc). Poiché il sodio fluoruro (^{18}F) non mostra direttamente i processi cancerosi secondari, ma mostra gli effetti del cancro (attività osteogenica in seguito a lesioni ossee), il sodio fluoruro (^{18}F) è meno efficacie per la rilevazione delle metastasi ossee agli stadi iniziali, quali le metastasi del midollo osseo senza danno sostanziale dell'osso.
La fusione mediante hardware delle immagini funzionali della PET con sodio fluoruro (^{18}F) con le immagini morfologiche ad es. PET-CT può portare ad un aumento della sensibilità e della specificità della diagnostica ossea.
Poiché non vi è una differenza significativa nella captazione da parte delle lesioni maligne o benigne, la differenziazione tra le metastasi ossee e le lesioni ossee non maligne trae vantaggio dalla fusione dell'analisi PET con l'immagine CT, che si ottiene in modo migliore dalle immagini ibride PET-CT o, se non disponibili, mediante procedure diagnostiche supplementari (MRI, CT).

Dopo la procedura
Il contatto stretto con bambini piccoli e donne in stato di gravidanza deve essere limitato nelle prime 12 ore dopo l'iniezione.

Avvertenze specifiche
A seconda del momento in cui si somministra l'iniezione, il contenuto di sodio dato al paziente può in alcuni casi essere superiore a 1 mmol (23 mg). Questo deve essere tenuto in considerazione in un paziente con dieta a basso contenuto di sodio.

Le precauzioni riguardanti il rischio ambientale sono nel paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili
Quando è necessario somministrare radiofarmaci ad una donna in età fertile, è importante determinarne lo stato della gravidanza. Si deve presumere che ogni donna che abbia saltato un ciclo sia in stato di gravidanza fino a prova contraria. Se in dubbio sul suo stato di gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo, se il ciclo è molto irregolare, ecc.), devono essere proposte alla paziente tecniche alternative che non implichino l'utilizzo di radiazioni ionizzanti (se disponibili).

Gravidanza
L'uso di sodio fluoruro (^{18}F) è controindicato nelle donne in stato di gravidanza a causa dell'esposizione del feto alla radiazione (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento
Prima di somministrare radiofarmaci ad una madre che sta allattando, deve essere presa in considerazione la possibilità di ritardare la somministrazione del radionuclide fino a quando la madre abbia interrotto l'allattamento, e su quale sia la scelta più appropriata di radiofarmaci, tenendo presente la secrezione dell'attività nel latte materno. Se la somministrazione è considerata necessaria, l'allattamento deve essere interrotto per 12 ore e il latte espresso deve essere gettato.
Il contatto stretto con bambini piccoli deve essere limitato nelle prime 12 ore dopo l'iniezione.

Fertilità
Non sono stati effettuati studi sulla fertilità.

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

Non rilevante.

4.8 Effetti indesiderati

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è legata all'induzione del cancro e al potenziale sviluppo di difetti ereditari. Poiché quando viene somministrata la massima attività raccomandata di 400 MBq ad un adulto di 70 kg la dose efficace è 6,8 mSv, è previsto che queste reazioni avverse si verifichino 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 (http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

4.9 Sovradosaggio

In caso di somministrazione di un sovradosaggio di radiazione con sodio fluoruro (^{18}F), la dose assorbita dal paziente deve essere ridotta laddove possibile aumentando l'eliminazione del radionuclide dal corpo mediante diuresi forzata e frequente svuotamento della vescica. Può essere utile stimare la dose efficace che era stata applicata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Radiofarmaci diagnostici, altri radiofarmaci diagnostici per la rilevazione tumorale, Codice ATC: V09IX06.

Effetti farmacodinamici
Alle concentrazioni chimiche usate per gli esami diagnostici, il sodio fluoruro (^{18}F) non sembra avere alcuna attività farmacodinamica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione
In seguito a somministrazione endovenosa, circa il 50% di sodio fluoruro (^{18}F) è rapidamente assorbito dallo scheletro dove rimane durante il periodo di decadimento della radioattività. Il rimanente sodio fluoruro (^{18}F) si distribuisce nei fluidi extracellulari ed è eliminato mediante escrezione renale in poche ore. La quantità di sodio fluoruro (^{18}F) che si lega alle proteine plasmatiche non è nota.

Assorbimento nell'organo
A causa della sua affinità al minerale osseo, il sodio fluoruro (^{18}F) viene incorporato 3 – 10 volte di più nelle regioni ossee colpite da processi maligni, con conseguente attività osteoblastica o difetti osteolitici, rispetto all'osso inattivo non colpito. Anche le lesioni traumatiche non cancerose, erosive o infiammatorie della struttura ossea sono correlate ad un aumento dell'osteogenesi. Pertanto il sodio fluoruro (^{18}F) è un marcatore dei processi reattivi dell'osso di natura cancerosa o traumatica. Rileva anche le regioni non maligne in cui vi sia un metabolismo osseo aumentato per motivi fisiologici o patologici.

Circa il 50% di sodio fluoruro (^{18}F) è rapidamente assorbito dallo scheletro dove rimane durante il periodo di decadimento della radioattività. Il sodio fluoruro (^{18}F) si accumula normalmente nello scheletro in modo simmetrico, con una maggiore deposizione nello scheletro assiale e nelle ossa intorno alle giunture rispetto allo scheletro appendicolare e le diafisi delle ossa lunghe. Un aumento della deposizione si verifica intorno alle sedi di frattura e nelle ossa colpite da osteomielite, displasia fibrosa, spondilite tubercolare, malattia di Paget, iperostosi frontale interna, miosite ossificante o tumori e nelle epifisi a rapida crescita.

Eliminazione
L'eliminazione del sodio fluoruro (^{18}F) è principalmente renale, con il 20% di attività escreta nelle urine nelle due ore successive all'iniezione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi tossicologici con i ratti Sprague-Dawley hanno dimostrato che con una singola iniezione endovenosa di sodio fluoruro (^{18}F) e 5 ml/kg non sono stati osservati decessi. Questo medicinale non deve essere somministrato in modo regolare o continuo.
Non sono stati condotti studi di mutagenicità e di potenziale cancerogeno a lungo termine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio
Diidrogenofosfato di potassio
Acqua per soluzioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

16 ore dalla fine dell'ora della produzione (ora della calibrazione).
Dopo il primo utilizzo: 10 ore. Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale.
Per le condizioni di conservazione dopo il primo utilizzo del medicinale, vedere Paragrafo 6.3.
I radiofarmaci devono essere conservati in conformità alle normative nazionali sui materiali radioattivi.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino multi dose da 15 o 25 ml, di vetro incolore di tipo I, chiuso con un tappo di gomma e sigillato con un cappuccio di alluminio.

Formato della confezione:
Un flaconcino multi dose da 15 mL contiene 0,37-15,0 mL di soluzione corrispondenti a 0,74-30 GBq al momento della calibrazione.
Un flaconcino multi dose da 25 mL contiene 0,37-22,0 mL di soluzione corrispondenti a 0,74-44 GBq al momento della calibrazione.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.
A causa del processo IASONfluoride può essere consegnato con un setto di gomma perforato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Avvertenze generali
I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati solo da persone autorizzate in ambienti clinici designati. Il loro ricevimento, conservazione, utilizzo, trasferimento e smaltimento sono soggetti a regolamentazione e/o appropriate licenze dell'organizzazione ufficiale competente.

I radiofarmaci devono essere preparati dall'utilizzatore in modo da soddisfare sia i requisiti di radioprotezione che di qualità farmaceutica. Devono essere prese le appropriate precauzioni asettiche.

Se in qualsiasi momento nella preparazione del medicinale, l'integrità del flaconcino è compromessa, non deve essere usato.

Le procedure di somministrazione devono essere svolte in modo da minimizzare il rischio di contaminazione del medicinale e di irradiazione degli operatori. È obbligatorio l'uso di schermi appropriati.

La somministrazione di radiofarmaci crea rischi per altre persone per radiazione esterna o per contaminazione da schizzi di urina, vomito ecc. Devono pertanto essere prese le precauzioni di radioprotezione in conformità alle normative nazionali.

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

IASON GmbH
Grazer strasse 18
A-8071 Hausmannstaetten
Austria
Tel.: 0043-(0)316-284 300
Fax: 0043-(0)316-284 300-114
E-mail: sccc@curiumpharma.com

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040986010 IASONfluoride 2,0 GBq/ml soluzione iniettabile, 1 flaconcino multidose da 15 ml
040986022 IASONfluoride 2,0 GBq/ml soluzione iniettabile, 1 flaconcino multidose da 25 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

14 Ottobre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

02/2023

11. DOSIMETRIA

I dati elencati di seguito sono estratti dalle pubblicazioni ICRP 53, 4° addendo e sono calcolati secondo le seguenti assunzioni:
Il ^{18}F-fluoruro è un tracciante per PET che si lega all'osso, molto efficace usato per la rilevazione di anomalie scheletriche. Il meccanismo di captazione del ^{18}F-fluoruro assomiglia a quella del ^{99m}Tc-metilene difosfonato (MDP), ma ha caratteristiche farmacocinetiche migliori, compresa una clearance ematica più veloce e una captazione 2 volte maggiore nell'osso. La captazione del ^{18}F-fluoruro riflette il flusso sanguigno e il rimodellamento osseo.

Organo	**Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)**				
	adulto	**15 anni**	**10 anni**	**5 anni**	**1 anno**
Ghiandole surrenali	6,7E-03	8,8E-03	1,3E-02	2,0E-02	3,9E-02
vescica	1,5E-01	1,9E-01	2,8E-01	3,9E-01	5,4E-01
Superficie ossea	9,4E-02	7,5E-02	1,2E-01	2,1E-01	4,8E-01
Cervello	6,6E-03	7,5E-03	1,1E-02	1,6E-02	2,5E-02
Mammella	2,9E-03	3,7E-03	6,0E-03	9,5E-03	1,8E-02
Cistifellea	4,2E-03	5,1E-03	8,2E-03	1,2E-02	2,3E-02
Tratto gastrointestinale					
- stomaco	3,7E-03	4,6E-03	7,9E-03	1,1E-02	2,0E-02
- Intestino tenue	5,8E-03	7,5E-03	1,1E-02	1,7E-02	3,0E-02
- Colon	6,8E-03	8,4E-03	1,3E-02	1,9E-02	3,0E-02
- Intestino crasso superiore	5,1E-03	6,3E-03	1,0E-02	1,5E-02	2,6E-02
- Intestino crasso inferiore	9,1E-03	1,1E-02	1,7E-02	2,5E-02	3,7E-02)
Cuore	4,2E-03	5,1E-03	7,9E-03	1,2E-02	2,2E-02
Reni	1,3E-02	1,6E-02	2,4E-02	3,6E-02	6,7E-02
Fegato	4,0E-03	5,2E-03	7,8E-03	1,2E-02	2,3E-02

Polmoni	4,5E-03	5,8E-03	8,6E-03	1,3E-02	2,6E-02
Muscoli	5,8E-03	7,1E-03	1,1E-02	1,6E-02	2,8E-02
Esofago	3,7E-03	4,8E-03	7,2E-03	1,1E-02	2,2E-02
Ovaie	8,3E-03	1,1E-02	1,5E-02	2,2E-02	3,6E-02
Pancreas	5,0E-03	6,1E-03	9,2E-03	1,4E-02	2,7E-02
Midollo osseo	3,7E-02	3,9E-02	7,6E-02	1,8E-01	4,4E-01
Cute	4,1E-03	4,9E-03	7,7E-03	1,2E-02	2,2E-02
Milza	4,2E-03	5,5E-03	8,4E-03	1,3E-02	2,6E-02
Testicoli	6,1E-03	8,3E-03	1,4E-02	2,0E-02	3,2E-02
Timo	3,7E-03	4,8E-03	7,2E-03	1,1E-02	2,2E-02
Tiroide	4,9E-03	5,7E-03	8,1E-03	1,2E-02	2,0E-02
Utero	1,3E-02	1,5E-02	2,4E-02	3,5E-02	5,0E-02
Organi rimanenti	5,9E-03	7,3E-03	1,1E-02	1,7E-02	2,8E-02
Dose effettiva (mSv/MBq)	**1,7E-02**	**2,0E-02**	**3,3E-02**	**5,6E-02**	**1,1E-01**

Se la PET con sodio fluoruro (^{18}F) è acquisita in modalità 2D, la dose efficace che risulta dalla somministrazione di un'attività raccomandata di 400 MBq per un adulto del peso di 70 kg è circa 6.8 mSv. Per un'attività somministrata di 400 MBq, la dose/dosi tipiche di radiazione all'organo/agli organi critici (vescica, superficie ossea, midollo rosso, reni ed utero) sono rispettivamente di 60, 38, 15, 5 e 5 mGy.

Se la PET con sodio fluoruro (^{18}F) è acquisita in modalità 3D, la dose efficace che risulta dalla somministrazione di un'attività raccomandata di 200 MBq per un adulto del peso di 70 kg è circa 3,4 mSv. Per un'attività somministrata di 200 MBq, la dose/dosi tipiche di radiazione all'organo/agli organi critici (vescica, superficie ossea, midollo rosso, reni ed utero) sono rispettivamente di 30, 19, 8, 3 e 3 mGy.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

La confezione deve essere controllata prima dell'uso e l'attività deve essere misurata usando un attivimetro.

Il medicinale può essere diluito con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

I prelievi devono essere eseguiti in condizioni asettiche. I flaconcini non devono essere aperti prima di aver disinfettato il tappo, la soluzione deve essere prelevata attraverso il tappo usando una siringa monouso dotata di uno schermo protettivo adeguato e un ago usa e getta sterile o usando un sistema di applicazione automatizzato autorizzato.

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

La soluzione deve essere controllata visivamente prima dell'uso. Devono essere usate solo soluzioni limpide prive di particelle visibili.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco (http://www.agenziafarmaco.gov.it).