

## DESIGNAZIONE DEL MEDICAMENTO

DOPAVIEW 222 MBq/mL soluzione iniettabile

### Composizione

#### *Principi attivi*

Fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ), 222 MBq/mL alla data e ora di calibrazione.

#### *Eccipienti*

- Cloruro di sodio 9 mg/mL
- Acqua per preparazioni iniettabili
- Acido acetico
- Acetato di sodio
- Acido citrico
- Citrato di sodio
- Acido ascorbico
- EDTA

Ogni mL di soluzione di cloruro contiene 9 mg di cloruro di sodio.

#### *Specifiche*

DOPAVIEW è disponibile come soluzione iniettabile, chiara e incolore o di colore giallo pallido.

Al momento della calibrazione, le specifiche della soluzione sono le seguenti:

Purezza radiochimica: fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ )  $\geq 95\%$

### Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

1 ml di soluzione contiene 222 MBq di fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) alla data e ora della calibrazione. L'attività totale del flaconcino è compresa tra 111 MBq e 2220 MBq alla data e ora della calibrazione.

Il fluoro ( $^{18}\text{F}$ ) decade a ossigeno stabile ( $^{18}\text{O}$ ) con un'emivita di 110 minuti, emettendo radiazioni positroniche con un'energia massima di 634 keV, seguite da una radiazione di fotoni di annichilazione di 511 keV.

### Indicazioni / possibilità d'impiego

Medicamento solo per uso diagnostico.

È indicato per l'uso nella tomografia ad emissione di positroni (PET) negli adulti e nella popolazione pediatrica. È utilizzato per la diagnostica per immagini in neurologia e oncologia.

#### *Neurologia*

La PET con DOPAVIEW permette di rilevare una perdita funzionale di terminazioni neuronali dopaminergiche nello striato. Può essere utilizzata per la diagnosi di malattia di Parkinson e per differenziare tra il tremore essenziale e le sindromi parkinsoniane.

#### *Oncologia*

La PET con DOPAVIEW consente un approccio funzionale a patologie, organi e tessuti nei quali si verifica un aumento del trasporto intercellulare e della decarbossilazione dell'aminoacido diidrossifenilalanina (DOPA).

#### Diagnosi

- Diagnosi e localizzazione di un'iperplasia delle cellule beta in caso di iperinsulinismo nel neonato e nel bambino
- Diagnosi e localizzazione del paraganglioma nei pazienti portatori di una mutazione del gene della subunità D della succinato deidrogenasi
- Localizzazione dei feocromocitomi e paragangliomi

#### Stadiazione

- Feocromocitomi e paragangliomi
- Tumori neuroendocrini ben differenziati dell'intestino tenue

#### Rilevamento recidive o malattia residua

- Gliomi di basso grado e gliomi di alto grado
- Feocromocitomi e paragangliomi
- Cancro della midollare della tiroide con innalzamento della calcitonina sierica
- Tumori neuroendocrini ben differenziati dell'intestino medio
- Altri tumori endocrini digerenti quando la diagnostica per immagini dei recettori della somatostatina è negativa

### Posologia / impiego

Medicamento riservato a uso ospedaliero.

#### *Posologia*

In neurologia, l'attività raccomandata nell'adulto è da 1 a 2 MBq/kg di massa corporea, adattata a seconda del tipo di PET e della modalità di acquisizione di immagini.

In oncologia, l'attività raccomandata nell'adulto è da 2 a 4 MBq/kg di massa corporea, adattata a seconda del tipo di PET e della modalità di acquisizione di immagini.

Somministrata per iniezione endovenosa diretta lenta, per circa un minuto.

#### *Pazienti con disturbi della funzionalità renale ed epatica*

È richiesta una giustificazione dell'esame perché in questi pazienti è possibile che l'esposizione alle radiazioni sia maggiore. È necessario prestare attenzione al rapporto rischi/benefici nei pazienti affetti da insufficienza epatica o renale o in seguito ad aumento del rischio di esposizione alle radiazioni, sempre possibile nel caso di questi pazienti.

#### *Bambini e adolescenti*

L'uso in bambini e adolescenti deve essere preceduto da un'analisi rischi/benefici. L'attività da somministrare al bambino o all'adolescente può essere calcolata in base alle raccomandazioni del gruppo di lavoro di pediatria della European Association of Nuclear Medicine (EANM):

La modalità di acquisizione PET 3D è vivamente consigliata con la seguente formula: attività somministrata [MBq] = 14 x fattore di moltiplicazione (precisato nella tabella allegata in seguito), con attività minima = 14MBq

Nel caso in cui sia disponibile solo la modalità di acquisizione PET 2D con la seguente formula: attività somministrata [MBq] = 25,9 x fattore di moltiplicazione (precisato nella tabella allegata in seguito), con un'attività minima = 26MBq

3 kg = 1,00	22 kg = 5,29	42 kg = 9,14
4 kg = 1,14	24 kg = 5,71	44 kg = 9,57
6 kg = 1,71	26 kg = 6,14	46 kg = 10,00
8 kg = 2,14	28 kg = 6,43	48 kg = 10,29
10 kg = 2,71	30 kg = 6,86	50 kg = 10,71
12 kg = 3,14	32 kg = 7,29	52-54 kg = 11,29
14 kg = 3,57	34 kg = 7,72	56-58 kg = 12,00
16 kg = 4,00	36 kg = 8,00	60-62 kg = 12,71

## Informazione professionale dei medicinali per uso umano

---

18 kg = 4,43	38 kg = 8,43	64-66 kg = 13,43
20 kg = 4,86	40 kg = 8,86	68 kg = 14,00

### *Modo di somministrazione*

Per la preparazione anticipata del paziente, vedi la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali».

L'attività di DOPAVIEW deve essere misurata con un calibratore immediatamente dopo l'iniezione.

Il prodotto deve essere somministrato solo per iniezione endovenosa diretta per evitare l'irradiazione dovuta a extravasazione locale, nonché evitare eventuali artefatti di imaging. Rispettare adeguate precauzioni di asepsi e di protezione dalle radiazioni nel corso del prelievo del flaconcino.

Il flaconcino non deve essere aperto. Dopo avere disinfettato il tappo, prelevare la soluzione dal setto con una siringa sterile monouso con protezione adeguata e con un ago sterile monouso oppure con un sistema di somministrazione automatizzato autorizzato.

Preparare le singole dosi per paziente con un sistema di somministrazione automatico utilizzando un sistema qualificato e autorizzato.

### *Acquisizione di immagini*

#### Neurologia

- Acquisizione "dinamica" delle immagini PET del cervello dal momento dell'iniezione per 90/120 minuti
- oppure una sola acquisizione "statica" delle immagini PET a partire da 90 minuti dopo l'iniezione

#### Oncologia

- Focolai della regione epatica, pancreatica o cervicale; immagini "statiche" precoci a partire da 5 minuti dopo l'iniezione oppure un'acquisizione "dinamica" subito dopo l'iniezione per una decina di minuti.
- Tumori cerebrali: un'acquisizione "statica" da 10 a 30 minuti dopo l'iniezione
- Corpo intero: immagini generalmente acquisite da 30 a 60 minuti dopo l'iniezione. È consigliata un'acquisizione maggiormente precoce (10 - 20 minuti dopo l'iniezione) in caso di carcinoma midollare della tiroide, visto che questi tumori possono presentare un washout rapido.

## Informazione professionale dei medicinali per uso umano

### Esposizione alle radiazioni

I dati elencati di seguito sono desunti dalla pubblicazione n. 106 del CIPR e sono calcolati in base alle seguenti ipotesi: 100 % dell'attività del fluoro ( $^{18}\text{F}$ ) è distribuita in maniera omogenea nell'organismo ed eliminata dai reni con emivite biologiche di un'ora (50 %) e di 12 ore (50 %). Tale modello risulta essere indipendente dall'età.

Organo	Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)				
	Adulto	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Ghiandole surrenali	0,0099	0,0130	0,0190	0,0310	0,0550
Vescica	0,3000	0,3800	0,5700	0,7800	1,0000
Superfici ossee	0,0096	0,0120	0,0180	0,0280	0,0510
Cervello	0,0071	0,0088	0,0150	0,0240	0,0440
Mammella	0,0067	0,0085	0,0130	0,0210	0,0390
Cistifellea	0,0100	0,0130	0,0200	0,0290	0,0500
Tratto gastrointestinale:					
Stomaco	0,0095	0,0120	0,0180	0,0280	0,0500
Intestino tenue	0,0130	0,0170	0,0260	0,0390	0,0650
Colon	0,0150	0,0180	0,0270	0,0410	0,0630
(superiore)	0,0120	0,0150	0,0230	0,0360	0,0590
(inferiore)	0,0180	0,0220	0,0330	0,04700	0,0690
Cuore	0,0089	0,0110	0,0180	0,0280	0,0500
Reni	0,0310	0,0370	0,0520	0,0780	0,1400
Fegato	0,0091	0,0120	0,0180	0,0290	0,0520
Polmoni	0,0079	0,0100	0,0160	0,0250	0,0460
Muscoli	0,0099	0,0120	0,0190	0,0300	0,0510
Esofago	0,0082	0,0100	0,0160	0,0250	0,0470
Ovaie	0,0170	0,0220	0,0330	0,0470	0,0740
Pancreas	0,0100	0,0130	0,0200	0,0310	0,0560
Midollo osseo rosso	0,0098	0,0120	0,0190	0,0270	0,0470
Pelle	0,0070	0,0085	0,0140	0,0220	0,0400
Milza	0,0095	0,0120	0,0180	0,0290	0,0530
Testicoli	0,0130	0,0180	0,0300	0,0450	0,0700
Timo	0,0082	0,0100	0,0160	0,0250	0,0470
Tiroide	0,0081	0,0100	0,0170	0,0270	0,0500
Utero	0,0280	0,0330	0,0530	0,0750	0,1100
Organi rimanenti	0,0100	0,0130	0,0190	0,0300	0,0520
Dose efficace per attività iniettata (mSv/MBq)	0,0250	0,0320	0,0490	0,0700	0,1000

La dose efficace derivante dalla somministrazione 280 MBq di fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) è di circa 7 mSv (per un individuo di 70 kg). Per una attività iniettata di 280 MBq, le seguenti dosi di irradiazioni successive sono trasferite agli organi bersaglio: ghiandole surrenali 2,8 mGy, cervello 2,0 mGy, pancreas 2,8 mGy e tiroide 2,3 mGy e le dosi successive invece sono irradiate ad organi critici: vescica: 84 mGy, utero: 7,8 mGy, reni: 8,7 mGy.

### Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti secondo la «Composizione».
- Gravidanza

### Avvertenze e misure precauzionali

#### *Possibilità di reazioni di ipersensibilità o anafilattiche*

In caso di reazioni di ipersensibilità o anafilattiche, la somministrazione del prodotto medicinale deve essere interrotta immediatamente e, se necessario, si deve avviare il trattamento endovenoso. I medicinali necessari e le attrezzature, come tubo endotracheale, devono essere immediatamente disponibili per consentire l'intervento immediato in caso di emergenza.

#### *Giustificazione del rapporto rischio/beneficio individuale*

In tutti i pazienti, l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata dal beneficio diagnostico atteso. La dose di radiazioni deve in ogni caso essere la più bassa possibile a ottenere la diagnosi desiderata.

#### *Pazienti con disturbi della funzionalità renale/epatica*

È richiesta una giustificazione dell'esame perché in questi pazienti è possibile che l'esposizione alle radiazioni sia maggiore. È necessario prestare attenzione al rapporto rischi/benefici nei pazienti affetti da insufficienza epatica o renale o in seguito ad aumento del rischio di esposizione alle radiazioni, sempre possibile nel caso di questi pazienti.

#### *Bambini e adolescenti*

Per ulteriori informazioni sull'uso nella popolazione pediatrica, vedi la rubrica «Posologia / impiego».

Nel bambino, prestare particolare attenzione al fatto che la dose efficace per MBq è più alta rispetto all'adulto (vedi la rubrica «Esposizione alle radiazioni»).

### *Preparazione del paziente*

Al fine di ottenere immagini della migliore qualità e di ridurre l'irradiazione della vescica, è necessario consigliare al paziente di bere abbondantemente e di svuotare la vescica il più frequentemente possibile prima dell'acquisizione delle immagini e nelle ore successive all'esame.

### *Interpretazione delle immagini con DOPAVIEW*

#### Neurologia

L'interpretazione dei livelli di captazione di fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) nelle diverse regioni del cervello necessita un confronto con i valori ottenuti nel caso di soggetti di controllo di età e sesso corrispondente. Recenti pubblicazioni fanno riferimento a banche dati di casi normali e metodi di analisi fondate sulla mappatura statistica parametrica dell'attività (SPM) basata sui voxel e sull'analisi automatizzata fondata sulla definizione delle regioni di interesse (ROI).

#### Oncologia

I risultati falsi positivi sembrano molto rari con la PET con fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ). Tuttavia è necessario considerare la possibilità di fissaggio da parte della lesione infiammatoria quando viene rilevato un focolaio inatteso. L'interpretazione deve tenere conto della biodistribuzione normale della fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ), in particolare di captazione da parte dei nuclei grigi centrali, captazione diffusa a livello di pancreas e cistifellea, che spesso sfocia in un'attività anche a livello dell'intestino tenue ed un'attività a livello dei reni, delle vie urinarie e della vescica, con focolai "caldi" negli ureteri.

### *Dopo l'esame PET*

Si raccomanda di evitare il contatto ravvicinato tra il paziente e bambini piccoli nelle 8 ore successive alla somministrazione.

### *Avvertenze specifiche*

A seconda del momento in cui la siringa per iniezione è confezionata per il paziente, il contenuto di sodio può in alcuni casi superare 1 mmol. Conviene tenerne conto nei pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sale.

Per le precauzioni relative ai rischi ambientali, vedi la sezione «Indicazioni per la manipolazione», rubrica «Altre indicazioni».

### Interazioni

- Carbidopa: la somministrazione di carbidopa prima dell'iniezione può aumentare la biodisponibilità cerebrale di DOPAVIEW inibendo la decarbossilasi periferica e riducendo il metabolismo periferico della DOPAVIEW con formazione di 3-O-metil-6-(18F)fluoro-L-DOPA.
- Aloperidolo: un aumento della dopamina intracerebrale causata dall'aloperidolo può aumentare l'accumulo di DOPAVIEW.
- Inibitori di MAO (Monoamino Ossidasi): l'uso concomitante di inibitori di MAO può aumentare l'accumulo di DOPAVIEW nel cervello.
- Reserpina: la reserpina può svuotare il contenuto delle vescicole intraneuronali ed impedire così la ritenzione di DOPAVIEW a livello cerebrale.

### Gravidanza, allattamento

#### *Donne in età fertile*

Deve essere scartata l'ipotesi di gravidanza. Le donne che presentano mancanza di mestruazioni devono essere considerate in stato di gravidanza fino a prova contraria. In caso di dubbio, è importante che l'esposizione alle radiazioni sia ridotta al minimo necessario per ottenere le informazioni critiche desiderate. Devono essere proposte altre tecniche che non facciano uso di radiazioni ionizzanti (se disponibili).

#### *Gravidanza*

Per evitare di trasferire una dose di radiazioni al feto, DOPAVIEW è controindicata per l'utilizzo in gravidanza (cfr. rubrica «Controindicazioni»).

Non sono disponibili dati relativi sull'utilizzo in gravidanza di questo prodotto.

Gli esami con radionuclidi nelle donne in gravidanza comportano anche l'irradiazione del feto.

#### *Allattamento*

Prima di somministrare radiofarmaci a una donna in allattamento, è necessario valutare la possibilità di ritardare la somministrazione dei radionuclidi fino all'termine dell'allattamento stesso e verificare quale sia il radiofarmaco più appropriato, tenendo conto della secrezione della radioattività nel latte materno. Quando la somministrazione è considerata necessaria, l'allattamento deve essere interrotto almeno nelle 12 ore precedenti e il latte prodotto durante questo periodo deve essere eliminato. Evitare qualsiasi contatto con i bambini per almeno 8 ore.

### *Fertilità*

Non sono stati condotti studi sulla fertilità.

### **Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine**

Gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchine di lavorazione non sono stati studiati.

### **Effetti indesiderati**

In caso di dolore a livello del sito dell'iniezione (probabilmente dovuto all'acidità della formula del radiofarmaco (pH 4-4,5), il dolore scompare nel giro di qualche minuto senza attività di trattamento specifico.

Tenuto conto della quantità minima di principio attivo iniettato, il pericolo è essenzialmente legato all'esposizione alle radiazioni. L'esposizione a radiazioni ionizzanti può eventualmente impattare sulla fertilità, indurre cancro e provocare diverse disfunzioni funzionali, ad esempio insufficienza ematologica o renale. L'esperienza dimostra che, per gli esami diagnostici in medicina nucleare, la frequenza di queste reazioni avverse è molto bassa per via dell'utilizzo di potenze ridotte.

### **Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, la dose assorbita deve essere ridotta aumentando l'eliminazione del radionuclide con maggiore idratazione, una diuresi forzata e minzioni frequenti.

### **Proprietà/Effetti**

*Codice ATC*

V09IX05

*Proprietà fisiche*

Il fluoro-18 decade in 109,8 minuti ed emette una radiazione positroniche con un'energia massima di 633 keV, seguita da una radiazione di fotoni di annichilazione di 511 keV.

### *Meccanismo d'azione/Farmacodinamica*

La tomografia ad emissione di positroni (PET) con DOPAVIEW riflette la captazione di fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) da parte delle cellule bersaglio e la sua conversione in fluorodopamina per decarbossilazione degli aminoacidi aromatici.

Alle concentrazioni chimiche raccomandate per gli esami diagnostici, la fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) non sembra avere attività farmacodinamica.

### *Efficacia e sicurezza clinica*

L'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di DOPAVIEW è stata concessa nel contesto di una procedura di impiego medico ben consolidato, con rapporto rischi/benefici supportato dall'analisi dei dati bibliografici. Non è stato previsto alcuno studio pivot da parte del titolare dell'AIC, e ciò è accettabile per questo tipo di procedura che riguarda prodotti ormai utilizzati all'interno dell'UE da oltre 10 anni.

## **Farmacocinetica**

### *Distribuzione*

Gli studi eseguiti su soggetti sani dopo la somministrazione di fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) hanno dimostrato una distribuzione ubiquitaria dell'attività in tutti i tessuti corporei.

### *Fissazione nei tessuti target*

La fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) è un analogo di un aminoacido aromatico rapidamente accumulato dai tessuti target ed in particolare dallo striato del cervello umano e trasformata in dopamina, un neurotrasmettitore della famiglia delle catecolamine.

Gli studi eseguiti sull'uomo hanno dimostrato che la captazione della fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) nello striato e nel cervelletto può aumentare all'incirca del doppio con la somministrazione di carbidopa, inibitore dell'aminoacido decarbossilasi.

### *Emivita*

In base a tali dati, per la fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) è stato sviluppato un modello biocinetico. Secondo questo modello, il 100% dell'attività di  $^{18}\text{F}$  si distribuisce nell'organismo in modo omogeneo ed è eliminata per via renale con emivite biologiche di 1 ora (50 %) e di 12 ore (50 %). Questo modello è indipendente dall'età.

### *Pazienti con disturbi della funzionalità renale ed epatica*

La farmacocinetica nei pazienti con insufficienza renale o epatica non è stata caratterizzata. È necessario prestare attenzione al rapporto rischi/benefici nei pazienti affetti da insufficienza epatica o renale o in seguito ad aumento del rischio di esposizione alle radiazioni, sempre possibile nel caso di questi pazienti.

### *Bambini e adolescenti*

Secondo i dati disponibili, la biodistribuzione nella popolazione pediatrica è simile a quella nella popolazione adulta. Non sono disponibili dati specifici sulla farmacocinetica della fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) nei bambini.

### *Eliminazione*

La fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) è degradata dalla monoaminaossidasi e dalla catecol-O-metiltrasferasi per formare metaboliti acidi capaci di attraversare la barriera emato-encefalica verso il plasma.

La fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) è eliminata mediante una cinetica bi-esponenziale con emivita di eliminazione biologica di 12 ore (67-94 %) ed un'emivita di eliminazione fisica da 1,7 a 3,9 ore (6-33 %). L'attività di  $^{18}\text{F}$  è eliminata dai reni, 50% dopo 0,7 ore e 50% dopo 12 ore.

### **Dati preclinici**

La somministrazione per iniezione endovenosa di DOPAVIEW non diluita di 10 mL/kg non ha prodotto alcun segno di tossicità nei topi.

Non è disponibile alcuno studio sul potenziale mutageno della fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ).

Non sono stati effettuati né studi di cancerogenicità a lungo termine, né studi di mutagenicità e funzione riproduttiva.

Non è stata studiata la tolleranza locale della fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ).

### **Altre indicazioni**

#### *Incompatibilità*

Il medicamento non deve essere somministrato in combinazione con altri medicinali.

#### *Stabilità*

Il medicamento deve essere conservato al massimo 12 ore a partire dall'ora di calibrazione e 8 ore dopo il primo utilizzo.

## Informazione professionale dei medicinali per uso umano

---

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sulla confezione. Questo preparato non contiene conservanti e deve essere utilizzato entro i termini indicati sulla confezione.

La data e l'ora di scadenza sono indicate sulla confezione esterna originale e sul flaconcino.

### *Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento*

Non conservare a temperature superiori a 25 °C. Conservare nella confezione originale.

Per la durata di conservazione del farmaco, vedi la rubrica «Stabilità».

La conservazione di radiofarmaci deve essere conforme alle normative nazionali per i prodotti radioattivi.

### *Indicazioni per la manipolazione*

#### Avvertenze generali

I radiofarmaci devono essere ricevuti, utilizzati e somministrati solo da persone autorizzate e nei reparti autorizzati. La ricezione, la conservazione, l'uso, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti a normative e autorizzazioni appropriate da parte delle autorità competenti.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare sia gli standard di protezione radiologica sia gli standard di qualità farmaceutica. Applicare condizioni di asepsi adeguate.

La somministrazione di radiofarmaci presenta rischi per le altre persone, a causa dell'irraggiamento esterno o della contaminazione attraverso urine, vomito, ecc. Devono essere adottate misure di protezione contro le radiazioni, conformemente alle normative nazionali in vigore.

#### Smaltimento

Poiché questo farmaco non contiene conservanti, qualsiasi soluzione residua deve essere eliminata. Lo smaltimento delle scorie radioattive deve essere effettuato conformemente alle disposizioni svizzere (Ordinanza sulla radioprotezione, ORAP, RS 814.501).

### **Numero dell'omologazione**

65889

### **Confezioni**

Flaconcino multidose da 15 mL in vetro incolore tipo I della Farmacopea europea contenente, chiuso da un tappo in gomma e sigillato con una capsula di alluminio

Attività disponibile: 222 MBq/mL all'ora di calibrazione. Un flaconcino può contenere da 0,5 a 10 mL di soluzione.

111 – 2220 MBq.

Farmaco categoria A.

**Titolare dell'omologazione**

Advanced Accelerator Applications International SA

4 rue de la Tour-de-l'Ile

1204 - Ginevra

Svizzera

**Stato dell'informazione**

Giugno 2019