

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

MIBITEC 1mg komplet za pripravo radiofarmaka

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1 mg [tetrakis(2-metoksi-2-metilpropil-1 izocijanid)bakrovega (I)] tetrafluoroborata.

Radionuklid ni del kompleta.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

komplet za pripravo radiofarmaka  
bel prašek

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo je samo za diagnostične namene. Namenjeno odraslim. Za pediatrično populacijo glejte rubriko 4.2.

Po radioaktivnem označenju z raztopino natrijevega [<sup>99m</sup>Tc]pertehnetata je dobljena raztopina [<sup>99m</sup>Tc]tehnecij-sestamibi indicirana za:

- perfuzijsko scintigrafijo miokarda za ugotavljanje in lokalizacijo bolezni koronarnih arterij (angina pectoris in miokardni infarkt).
- oceno globalne ventrikularne funkcije. Tehnika prvega prehoda za določanje iztisnega deleža in/ali z EKG sprožena, vodena preiskava SPECT za oceno iztisnega deleža, volumnov in gibljivosti območnih sten levega ventrikla.
- scintimamografijo za potrjevanje suma raka dojke. Ugotavljanje raka dojke, kadar je mamografija dvoumna, nezadostna ali nejasna.
- lokalizacijo čezmerno delujočega obščitničnega tkiva pri bolnikih s ponavljajočim se ali trdovratnim hiperparatiroidizmom in pri bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom, ki so naročeni na kirurški poseg na obščitničnih žlezah.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### Odrasli in starejši bolniki

Odmerjanje se lahko razlikuje odvisno od značilnosti gama kamere in načina rekonstrukcije.

Injiciranje aktivnosti, večjih kot so lokalne diagnostične referenčne ravni (DRL – *Diagnostic Reference Level*), mora biti upravičeno.

Priporočeno območje aktivnosti za intravensko uporabo pri bolnikih s povprečno telesno maso (70 kg) je:

*Diagnosticiranje zmanjšane koronarne perfuzije in miokardnega infarkta*

400–900 MBq.

Priporočeno območje aktivnosti za diagnosticiranje ishemične srčne bolezni skladno z Evropskimi postopkovnimi smernicami je:

- dvodnevni protokol: 600–900 MBq/preiskavo.
- enodnevni protokol: 400–500 MBq za prvo injiciranje, še trikrat večje vrednosti za drugo injiciranje.

Pri enodnevnem protokolu se ne sme injicirati več kot 2000 MBq, pri dvodnevnem pa ne več kot 1800 MBq. Pri enodnevnem protokolu mora biti presledek med dvema injiciranjema (pri obremenitvi in v mirovanju) vsaj **dve uri**, vendar se lahko izvede v kateremkoli vrstnem redu. Po injiciranju pri obremenitvi je treba telesno vadbo spodbudovati vsaj še dodatno eno minuto (če je mogoče).

Za diagnosticiranje miokardnega infarkta ponavadi zadostuje eno injiciranje v mirovanju.

Za diagnozo ishemične bolezni srca sta potrebni dve injiciranji (pri obremenitvi in v mirovanju), da se loči prehodno zmanjšan miokardni privzem od stalno zmanjšane.

*Ocena globalne ventrikularne funkcije*  
600–800 MBq injiciranih v obliki bolusa.

*Scintimamografija*  
700–1000 MBq injiciranih v obliki bolusa, običajno v roko nasproti leziji.

*Lokalizacija čezmerno delujočega obščitničnega tkiva:*  
200–700 MBq se injicira v obliki bolusa. Običajna aktivnost je okoli med 500–700 MBq.

Odmerjanje se lahko razlikuje odvisno od značilnosti gama kamere in načina rekonstrukcije. Injiciranje aktivnosti, večjih kot so lokalne diagnostične referenčne ravni (DRL – *Diagnostic Reference Level*), mora biti upravičeno.

#### Ledvična okvara

Pri teh bolnikih je potrebno dobro pretehtati razmerje med koristmi in tveganjem, saj je možna občutna izpostavitve sevanju.

#### Jetrna okvara

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter je treba aktivnost na splošno izbirati previdno in ponavadi odmerjanje začeti v nižjem delu območja odmerjanja.

#### Pediatrična populacija

O uporabi pri otrocih in mladostnikih je potrebno skrbno presoditi, kar mora temeljiti na kliničnih potrebah in oceni razmerja med tveganjem in koristmi v tej skupini bolnikov. Stopnjo obsevanja za otroke in mladostnike lahko izračunate skladno s priporočili pediatrične tabele doziranja Evropskega združenja za nuklearno medicino (EANM); stopnjo obsevanja za otroke in mladostnike lahko izračunate tako, da osnovno stopnjo aktivnosti (za izračune) pomnožite z ustreznimi koeficienti iz spodnje tabele, ki so odvisni od teže.

$$A[\text{MBq}] = \text{osnovna aktivnost} \times \text{koeficient}$$

Osnovna aktivnost je 63 MBq kot sredstvo za iskanje rakastega tkiva. Za slikanje srca je najmanjša osnovna stopnja obsevanja 42 MBq in največja osnovna stopnja obsevanja 63 MBq pri dvodnevnem protokolu slikanja srca v mirovanju in ob obremenitvi. Pri enodnevnem protokolu slikanja srca je osnovna stopnja obsevanja 28 MBq v mirovanju in 84 MBq ob obremenitvi. Najmanjša aktivnost za poljubno preiskavo s slikanjem je 80 MBq.

Teža [kg]	koeficient	Teža [kg]	koeficient	Teža [kg]	koeficient
3	1	22	5.29	42	9.14
4	1.14	24	5.71	44	9.57

<b>6</b>	1.71	<b>26</b>	6.14	<b>46</b>	10.00
<b>8</b>	2.14	<b>28</b>	6.43	<b>48</b>	10.29
<b>10</b>	2.71	<b>30</b>	6.86	<b>50</b>	10.71
<b>12</b>	3.14	<b>32</b>	7.29	<b>52-54</b>	11.29
<b>14</b>	3.57	<b>34</b>	7.72	<b>56-58</b>	12.00
<b>16</b>	4.00	<b>36</b>	8.00	<b>60-62</b>	12.71
<b>18</b>	4.43	<b>38</b>	8.43	<b>64-66</b>	13.43
<b>20</b>	4.86	<b>40</b>	8.86	<b>68</b>	14.00

### Način uporabe

intravenska uporaba

Zaradi možne poškodbe tkiva se je potrebno strogo izogibati ekstravazalnemu vbrizgavanju tega radioaktivnega izdelka.

za večodmerno uporabo

*Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila*

To zdravilo je treba pred uporabo pri bolnikih rekonstituirati.

Za navodila glede rekonstitucije in nadzora radiokemijske čistoče zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 12.

Za navodila o pripravi bolnika glejte poglavje 4.4.

Zajemanje slik

*Slikanje srca*

Slikanje se mora začeti približno 30-60 minut po injiciranju, da lahko pride do hepatobiliarnega očistka. Pri slikanju v mirovanju in pri obremenitvi samo z vazodilatatorji bo morda zaradi tveganja za večjo subdiafragmalno aktivnost [<sup>99m</sup>Tc]tehnecija treba počakati dlje časa. Ker ni dokazov o pomembnih spremembah koncentracije ali redistribuciji miokardnega označevalca, je možno opraviti slikanje tudi do 6 ur po injiciranju. Preiskava se lahko opravi po enodnevem ali dvodnevem protokolu.

Najbolje je, da se opravi tomografsko slikanje (SPECT) s proženjem EKG ali brez njega.

*Scintimamografija*

Slikanje dojke je najbolje začeti 5 do 10 minut po injiciranju, bolnica naj leži na boku, s prosto visečo dojko.

Izdelek se odmerja v veno na roki, ki je na nasprotni strani (kontralateralno) od prsnega predela, kjer se nahaja sum na nepravilnost. Če je bolezen obojestranska (bilateralna) je idealno vbrizgati injekcijo na hrbtno (dorzalno) stran vene na nogi.

Običajna gama kamera

Bolnico je treba nato obrniti tako, da visi nasprotna dojka in posneti lateralno sliko te dojke. Nato se lahko posname anteriorna slika, pri kateri bolnica leži in drži roke za glavo.

Detektor za prsno slikanje

V primeru uporabe posebnega detektorja za slikanje prsi je potrebno za čim boljše posnetke slediti ustreznemu protokolu naprave.

*Slikanje obščitnice*

Slikanje obščitnice je odvisno od izbranega protokola. Najpogosteje uporabljene preiskave so bodisi tehnika odštevanja in/ali tehnika dveh faz, ki se lahko opravita skupaj.

Pri tehniki prekrivanja se za slikanje ščitnice lahko uporabita ali natrijev jodid (<sup>123</sup>I) ali natrijev pertehnetat (<sup>99m</sup>Tc), saj delujoče ščitnično tkivo zajame ti dve radiofarmaceutski učinkovini. Ta slika je odšteta od slike tehnecijeve (<sup>99m</sup>Tc) sestamibi slike in pretirano bolezensko delovanje tkiva obščitničnih žlez ostane vidno po odštevanju. Pri uporabi natrijevega jodida (<sup>123</sup>I) se da 10 do 20

MBq peroralno. Štiri ure po dajanju se pridobijo slike vratu in prsnega koša. Po pridobitvi slike z natrijevim jodidom ( $^{123}\text{I}$ ) se injicira 200 do 700 MBq [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]tehnecij-sestamibija, slike pa se pridobijo 10 minut po injiciranju v primeru preiskave v dveh fazah z 2 vrhoma energije gama (140 keV za [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]tehnecij in 159 keV za jod ( $^{123}\text{I}$ )).

Če se uporablja natrijev [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]pertehnetat, se injicira 40–150 MBq, slike vratu in prsnega koša pa se pridobijo 30 minut kasneje. Nato se injicira 200–700 MBq [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]tehnecij-sestamibija, čemur 10 minut kasneje sledi drugo pridobivanje slik.

Če se za preiskavo uporabi tehnika dveh faz, se injicira 400 do 700 MBq [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]tehnecij-sestamibija, prve slike vratu in medpljučja pa se posnamejo 10 minut kasneje. Po 1- do 2-urnem obdobju izpiranja se slikanje vratu in medpljučja ponovi.

Planarno slikanje se lahko dopolni z ugodnim in zapoznelim slikanjem SPECT ali SPECT/CT.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilo učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na katerokoli sestavino označenega radiofarmaka.

Pri preiskavah s scintigrafijo miokarda pri obremenitvi je treba upoštevati splošne kontraindikacije in previdnostne ukrepe, povezane s sprožanjem ergometričnega ali farmakološkega stresa.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Možnost preobčutljivosti ali anafilaktične reakcije

Če pride do preobčutljivostne ali anafilaktoidne reakcije, je treba takoj prekiniti dajanje zdravila in po potrebi začeti intravensko zdravljenje. Da se v nujnih primerih omogoči takojšnje ukrepanje, morajo biti takoj na voljo potrebna zdravila in oprema, kot sta endotrahealna cevka in ventilator.

Individualna utemeljitev koristi in tveganj

Izpostavljenost vsakega bolnika sevanju mora utemeljevati možna korist. Aplikirana aktivnost mora biti v vsakem primeru tako nizka, kot jo lahko razumno dosežemo za pridobitev potrebnih diagnostičnih informacij.

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Pri teh bolnikih je potrebno dobro pretehtati razmerje med koristmi in tveganjem, saj je možna občutna izpostavitve sevanju (glejte rubriko 4.2).

Pediatrična populacija

Za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Indikacije je potrebno skrbno preučiti, saj je učinkoviti odmerek na MBq večji kot pri odraslih (glejte poglavje 11).

Priprava bolnika

Bolnika je treba pred začetkom preiskave dobro hidrirati in spodbujati, da v prvih urah po preiskavi urinira tako pogosto, kot je mogoče, da se zmanjša sevanje.

Slikanje srca

Če je mogoče, se morajo bolniki vsaj štiri ure pred preiskavo postiti. Priporoča se, da bolniki zaužijejo lahek masten obrok ali spijejo kozarec ali dva mleka po vsakem injiciranju, in sicer pred slikanjem. To pospeši hiter hepatobiliarni očistek [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]tehnecij-sestamibija, kar ima za posledico manjšo aktivnost jeter na sliki.

Razlaga slik s [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]tehnecij-sestamibijem

Interpretacija scintimamografije

S scintigrafijo morda ne bo možno odkriti vseh lezij v dojkah, če je njihov premer manjši od 1 cm, saj je občutljivost [<sup>99m</sup>Tc]tehneций-sestamibija pri odkrivanju teh lezij majhna. Negativni rezultat preiskave ne izključuje raka na dojki, zlasti pri tako majhnih lezijah.

#### Po postopku

V prvih 24 urah po vbrizganju injekcije se je potrebno izogibati tesnim stikom z dojenčki in nosečnicami.

#### Posebna opozorila

Pri preiskavah s scintigrafijo miokarda pri obremenitvi je treba upoštevati splošne kontraindikacije in previdnostne ukrepe, povezane s sprožanjem ergometričnega ali farmakološkega stresa.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Glede na čas injiciranja zdravila lahko vrednost natrija, ki ga dobi bolnik, v nekaterih primerih presega 1 mmol. To upoštevajte pri bolnikih na dieti z majhnim vnosom natrija.

Za previdnostne ukrepe v zvezi s tveganjem za okolje glejte poglavje 6.6.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zdravila, ki vplivajo na delovanje miokarda in/ali krvni obtok, lahko povzročijo lažne negativne rezultate pri diagnosticiranju koronarne arterijske bolezni. Blokatorji beta in kalcijevi antagonisti še posebej zmanjšajo porabo kisika in na ta način vplivajo na perfuzijo, blokatorji beta znižujejo srčno frekvenco in krvni tlak pri obremenitvi. Zato je treba pri razlagi rezultatov scintigrafskega pregleda upoštevati zdravila, ki jih bolnik jemlje sočasno. Potrebno je upoštevati priporočila ustreznih smernic glede ergometrije ali farmakoloških stresnih testov.

Pri uporabi tehnike odštevanja za slikanje čezmerno delujočega obščitničnega tkiva je verjetno, da bo nedavna uporaba kontrastnega sredstva, ki vsebuje jod, zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje hipotiroidizma ali hipertiroidizma ali več drugih zdravil, zmanjšala kakovost posnetka ščitnice in celo onemogočila odštevanje. Za popoln seznam zdravil, pri katerih obstaja možnost medsebojnega delovanja, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za natrijev jodid (<sup>123</sup>I) ali natrijev [<sup>99m</sup>Tc]pertehnetat.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi

Če nameravate radiofarmake dati ženski v rodni dobi, je pomembno ugotoviti, ali je noseča. Vsako žensko, ki ji izostane menstruacija, je treba obravnavati kot nosečo, dokler se ne dokaže drugače. Kadar obstaja negotovost o možni nosečnosti (če je izostala menstruacija, če je menstruacija pri ženski neredna itd.), je treba bolnico seznaniti z možnostjo uporabe tehnik, pri katerih se ne uporablja ionizirajočega sevanja (če te obstajajo).

#### Nosečnost

Pri postopkih z uporabo radionuklidov pri nosečnicah prejme odmerek sevanja tudi plod. Zato je treba med nosečnostjo opraviti samo nujne preiskave, kadar verjetna korist znatno presega tveganje za mater in plod.

#### Dojenje

Pred uporabo radiofarmakov pri materah, ki dojijo, je treba presoditi, ali se lahko preiskava odloži na čas, ko mati ne doji več, in ali je izbran najustreznejši radiofarmak, pri čemer je treba upoštevati izločanje aktivnosti v materino mleko. Če se oceni, da je dajanje radiofarmaka nujno, je treba dojenje za 24 ur prekiniti in iztisnjeno mleko zavreči.

V začetnih 24 urah po injiciranju je treba tesen stik z dojenčkom preprečiti.

## Plodnost

Glede plodnosti niso bile izvedene nobene raziskave.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo MIBITEC nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

## **4.8 Neželeni učinki**

V tabeli so prikazane pogostnosti neželenih učinkov, ki so navedene v tem poglavju:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )
Pogosti ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Občasni ( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )
Redki ( $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ )
Zelo redki ( $< 1/10.000$ )
Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

### *Bolezni imunskega sistema*

Redki: hude preobčutljivostne reakcije, kot so dispneja, hipotenzija, bradikardija, astenija in bruhanje (navadno v dveh urah po uporabi), angioedem. Druge preobčutljivostne reakcije (alergijska reakcija kože in sluznice z eksantemom (pruritus, urtikarija, edem), vazodilatacija).

Zelo redki: Opisali so še druge preobčutljivostne reakcije pri bolnikih s predhodno nagnjenostjo k letem.

### *Bolezni živčevja*

Občasni: glavobol

Redki: epileptični napadi (kmalu po uporabi), sinkopa

### *Srčne bolezni*

Občasni: bolečina v prsnem košu/angina pectoris, nenormalen EKG

Redki: aritmija

### *Bolezni prebavil*

Občasni: navzea

Redki: bolečina v trebuhu

### *Bolezni kože in podkožja*

Redki: lokalne reakcije na mestu injiciranja, hipoestezija in parestezija, zardevanje

Neznana: multififormni eritem

### *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

Pogosti: takoj po injiciranju se lahko pojavi kovinski ali grenak okus, delno v kombinaciji s suhimi usti in spremembami voha

Redki: povišana telesna temperatura, utrujenost, omotica, prehodna artritisu podobna bolečina, dispepsija

### *Druge bolezni*

Izpostavljenost ionizirajočemu sevanju je povezana z indukcijo raka in možnostjo za nastanek dednih okvar. Ker je učinkovita doza 16,4 mSv pri dajanju največje priporočene aktivnosti 2000 MBq (500 v mirovanju in 1500 MBq med obremenitvijo), ki se da za 1-dnevni protokol, se pričakuje pojav teh neželenih učinkov z majhno verjetnostjo.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika  
Center za zastrupitve  
Zaloška cesta 2  
SI-1000 Ljubljana  
Faks: + 386 (0)1 434 76 46  
e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri uporabi prevelikega odmerka sevanja s [<sup>99m</sup>Tc]tehnecij-sestamibijem je treba absorbirano dozo pri bolniku zmanjšati, kjer je mogoče, in sicer s povečevanjem izločanja radionuklida iz telesa s pogostim uriniranjem in odvajanjem blata. Morda vam bo v pomoč ocenitev učinkovite doze, ki je bila uporabljena.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: radiodiagnostiki, spojine označene s <sup>99m</sup>Tc (tehnecij-99m); oznaka ATC: V09GA01

#### Farmakodinamični učinki

Kaže, da pri kemijskih koncentracijah, ki se uporabljajo za diagnostične preglede, raztopina [<sup>99m</sup>Tc]tehnecij-sestamibi nima farmakodinamične aktivnosti.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Po rekonstituciji z natrijevim [<sup>99m</sup>Tc]pertechnetatom nastane naslednji kompleks [<sup>99m</sup>Tc]tehnecij-sestamibi:



#### Bioporazdelitev

[<sup>99m</sup>Tc]tehnecij-sestamibi se iz krvi hitro porazdeli v tkivo: 5 minut po injiciranju ostane v krvi samo približno 8 % injiciranega odmerka. V fiziološki porazdelitvi so v več organih *in vivo* dokazali koncentracije [<sup>99m</sup>Tc]tehnecij-sestamibija. Privzem običajnega označevalca je še zlasti viden v žlezah slinavkah, ščitnici, miokardu, jetrih, žolčniku, tankem in debelem črevesju, ledvicah, mehurju, horoidnem pleksusu in skeletnih mišicah ter občasno v bradavicah. Šibek homogeni privzem v dojkah ali pazduhi je normalen.

#### Perfuzijska scintigrafija miokarda

[<sup>99m</sup>Tc]tehnecij-sestamibi je kationski kompleks, ki pasivno prehaja skozi kapilarno in celično membrano. V celici se nahaja v mitohondrijih, kjer je ujet, zadrževanje pa temelji na nepoškodovanih mitohondrijih, kar kaže na viabilne miocite. Po intravenskem injiciranju se porazdeli znotraj miokarda v skladu z miokardno perfuzijo in viabilnostjo. Miokardni privzem, ki je odvisen od koronarnega pretoka, je 1,5 % odmerka, injiciranega pri obremenitvi, in 1,2 % odmerka, injiciranega v mirovanju. Nepopravljivo poškodovane celice ne privzemajo [<sup>99m</sup>Tc]tehnecij-sestamibija. Hipoksija zmanjša raven miokardne ekstrakcije. Le-ta ima zelo majhno ponovno porazdelitev, zato sta za preiskave z obremenitvijo in med mirovanjem potrebni ločeni injiciranja.

#### Scintimamografija



Privzem [<sup>99m</sup>Tc]tehnecij-sestamibija v tkivo je odvisen predvsem od ožiljenosti, ki je na splošno povečana v tumorskem tkivu. [<sup>99m</sup>Tc]tehnecij-sestamibi se kopiči v različnih novotvorbah, in najbolj očitno v mitohondrijih. Njegov privzem je povezan s povečano od energije odvisno presnovo in proliferacijo celic. Njegovo kopičenje v celicah se zmanjša, ko pride do prevelikega izražanja beljakovin, ki so odporne na več zdravil.

#### Slikanje čezmerno delujočega obščitničnega tkiva

[<sup>99m</sup>Tc]tehnecij-sestamibi se razporedi tako v obščitnično tkivo kot tudi v delujoče ščitnično tkivo, vendar se iz normalnega ščitničnega tkiva običajno izpere hitreje, kot iz abnormalnega obščitničnega tkiva.

#### Izločanje

Izločanje [<sup>99m</sup>Tc]tehnecij-sestamibija pretežno poteka skozi ledvice in hepatobiliarni sistem. Aktivnost [<sup>99m</sup>Tc]tehnecij-sestamibija iz žolčnika se pokaže v črevesu v eni uri po injiciranju. Približno 27 % injiciranega odmerka se izloči skozi ledvice po 24 urah, približno 33 % injiciranega odmerka pa se v 48 urah izloči z blatom.

Značilnosti farmakokinetike pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso opredelili.

#### Razpolovni čas

Biološki razpolovni čas [<sup>99m</sup>Tc]tehnecij-sestamibija v miokardu je približno 7 ur v mirovanju in pri obremenitvi. Učinkovita vrednost razpolovnega časa (ki vključuje biološki in fizikalni razpolovni čas) je približno 3 ure za srce in približno 30 minut za jetra.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri študijah akutne intravenozne toksičnosti na miših, podganah in psih je bila najnižja doza rekonstituiranega pribora, kjer je bila posledica smrt, 7 mg/kg (izraženo kot vsebnost Cu (MIBI)<sub>4</sub> BF<sub>4</sub>) pri podganih samicah. To ustreza 500-kratniku največjega odmerka za ljudi (MHD), ki za odrasle znaša 0,014 mg/kg (70 kg). Niti podgane, niti psi niso kazali reakcij na zdravljenje pri ustreznih odmerkih rekonstituiranega pribora 0,42 mg/kg (30-kratnik največjega odmerka za ljudi MHD), oziroma 0,07 mg/kg (5-kratnik največjega odmerka za ljudi MHD) pri 28-dnevem trajanju zdravljenja. Pri ponavljajočem odmerjanju zdravila, so se prvi znaki toksičnosti pokazali pri 150-kratniku dnevnega odmerka v trajanju odmerjanja 28 dni.

Pri ekstravazalni uporabi pri živalih je prišlo do akutnega vnetja z edemom in krvavitvami na mestu injiciranja.

Študij vpliva na sposobnost razmnoževanja niso izvedli.

Cu (MIBI)<sub>4</sub> BF<sub>4</sub> ni pokazal genotoksičnih učinkov v Ames-ovem testu, CHO/HPRT in pri testu izmenjave med sestrskimi kromatidami. Pri citotoksičnih koncentracijah so pri *in vitro* vrednotenju humanih limfocitov opazili povečanje števila kromosomskih aberacij. Pri *in vivo* preskusu mikronukleusa pri miših niso opazili genotoksičnih učinkov pri odmerku 9 mg/kg.

Raziskave glede ocene karcinogenega potenciala radiofarmacevtskega pribora niso bile izvedene.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

kositrov (II) klorid dihidrat  
cisteinijev klorid monohidrat  
natrijev citrat dihidrat  
manitol  
dušik

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 12.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Komplet: 1 leto

Po radioaktivnem označenju: 10 ur. Po radioaktivnem označenju shranjujte pri temperaturi 2 – 8 °C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja zdravila po radioaktivnem označenju glejte poglavje 6.3.

Radiofarmake shranjujte v skladu z nacionalnimi predpisi za radioaktivne snovi.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

15 ml steklena viala, borosilikatno steklo tipa I, zatesnjena s klorobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko.

Velikost pakiranja: 2 ali 5 večodmernih vial na komplet

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

#### Splošna opozorila

Radiofarmake sme sprejemati, uporabljati in dajati samo pooblaščen osebje v izbranih kliničnih ustanovah. Sprejem, shranjevanje, uporabo, prenos in odstranjevanje radiofarmakov urejajo predpisi in/ali ustrezne licence pristojnih uradnih organizacij.

Radiofarmake je treba pripraviti na način, ki je v skladu tako z varnostjo pred sevanjem in zahtevami za kakovost farmacevtskega izdelka. Potrebni so ustrezni aseptični previdnostni ukrepi.

Vsebina vial je namenjena le za uporabo priprave [<sup>99m</sup>Tc]tehnecij-sestamibija in se je bolnikom ne sme dajati neposredno brez postopka predhodne priprave.

Za navodila o sprotni pripravi zdravila pred dajanjem glejte poglavje 12.

Če integriteta te viale kadarkoli v času priprave zdravila ni zagotovljena, se ga ne sme uporabiti.

Postopek dajanja se mora opraviti na način, ki zmanjša tveganje za kontaminacijo zdravila in sevanja za osebo, ki z njim rokuje. Obvezna je uporaba ustrezne zaščite.

Vsebina kompleta pred sprotno pripravo ni radioaktivna. Vendar pa je treba po dodatku natrijevega [<sup>99m</sup>Tc]pertehnetata zagotoviti ustrezno zaščito končnega pripravka.

Dajanje radiofarmakov predstavlja tveganje za druge osebe zaradi zunanjega sevanja ali kontaminacije, ki izhaja iz politega urina, bruhanja ali katere koli druge biološke tekočine. Zato so potrebni zaščitni ukrepi pred sevanjem v skladu z nacionalnimi predpisi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **Gipharma s.r.l.**

Corso Re Umberto, 54

10128 Torino

Italija

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/01015/001-002

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01.10.2012

Datum zadnjega podaljšanja: 14.07.2015

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20.11.2014

## 11. DOZIMETRIJA

Tehnecij [ $^{99m}\text{Tc}$ ] se pridobiva v generatorju ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ) in razpada z oddajanjem sevanja gama s povprečno energijo 140 keV in razpolovnim časom 6,02 ure v [ $^{99}\text{Tc}$ ]tehnecij, ki se glede na svoj dolg razpolovni čas  $2,13 \times 10^5$  let lahko obravnava kot kvazi stabilen.

Spodnji podatki so iz ICRP 80 in so izračunani v skladu z naslednjimi predpostavkami: Po intravenoznem vbrizganju se snov hitro odstrani iz krvi in se večinoma vsrka v mišična tkiva (vključno s srčnim), jetra in ledvica, ter v manjši meri v slinavke in ščitnico. Kadar se snov vbrizga v povezavi z obremenitvenim testom, pride do občutno povečanega privzema snovi v srčni in skeletnih mišicah, ter ustrezno nižjega v vseh drugih organih in tkivih. Snov se izloči skozi jetra in ledvice v ustreznih deležih 75% oziroma 25%.

Organ	Absorbirana doza na uporabljeno aktivnost [mGy/MBq] (preiskovanec v mirovanju)				
	Odrasli	15 let	10 let	5 let	1 leto
Nadledvične žleze	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Mehur	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Površina kosti	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Možgani	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Dojki	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Žolčnik	0,039	0,045	0,058	0,1	0,32
Prebavila:					
želodec	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
tanko črevo	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
kolon	0,024	0,031	0,050	0,079	0,015
(zgornje debelo črevo	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17)
(spodnje debelo črevo	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12)
Srce	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Ledvice	0,036	0,043	0,059	0,085	0,15
Jetra	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Pljuča	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Mišice	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Požiralnik	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Jajčniki	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Trebušna slinavka	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Rdeč mozeg	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044

Žleze slinavke	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Koža	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Vranica	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Testisi	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Priželjc	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Ščitnica	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Maternica	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Preostalih organi	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
<b>Efektivna doza</b>	<b>0,0090</b>	<b>0,012</b>	<b>0,018</b>	<b>0,028</b>	<b>0,053</b>
[mSv/MBq]					

Organ	Absorbirana doza na uporabljeno aktivnost [mGy/MBq]				
	Odrasli	15 let	10 let	5 let	1 leto
Nadledvične žleze	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Mehur	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Površina kosti	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Možgani	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Dojki	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Žolčnik	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Prebavila:					
želodec	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
tanko črevo	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
kolon	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
(zgornje debelo črevo	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13)
(spodnje debelo črevo	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099)
Srce	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Ledvice	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Jetra	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Pljuča	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Mišice	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Požiralnik	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Jajčniki	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Trebušna slinavka	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Rdeč mozeg	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Žleze slinavke	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Koža	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Vranica	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Testisi	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Priželjc	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Ščitnica	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Maternica	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Preostalih organi	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
<b>Efektivna doza</b>	<b>0,0079</b>	<b>0,010</b>	<b>0,016</b>	<b>0,023</b>	<b>0,045</b>
[mSv/MBq]					

Efektivna doza je izračunana glede na pogostost uriniranja v času 3,5 ure pri odraslih.

#### *Slikanje srca*

Efektivna doza, ki je rezultat uporabljene največje priporočene aktivnosti 2000 MBq [<sup>99m</sup>Tc]tehneций-sestamibija za odraslo osebo s telesno maso 70 kg, je približno 16,4 mSv za enodnevni protokol z uporabo 500 MBq za mirovanje in 1500 MBq za test pri obremenitvi.

Običajna doza sevanja za uporabljeno aktivnost 2000 MBq za ciljni organ srce je 14 mGy, medtem ko je običajna doza sevanja za kritične organe naslednja: žolčnik 69 mGy, ledvice 57 mGy in zgornje debelo črevo 46,5 mGy.

Efektivna doza, ki je rezultat uporabljene največje priporočene aktivnosti 1800 MBq (900 MBq za mirovanje in 900 MBq za obremenitev) [<sup>99m</sup>Tc]tehneций-sestamibija za dvodnevni protokol za odraslo osebo s telesno maso 70 kg, je približno 15,2 mSv.

Običajna doza sevanja za uporabljeno aktivnost 1800 MBq za ciljni organ srce je 12,2 mGy, medtem ko je običajna doza sevanja za kritične organe naslednja: žolčnik 64,8 mGy, ledvice 55,8 mGy in zgornje debelo črevo 44,1 mGy.

#### *Scintimamografija*

Efektivna doza, ki je rezultat uporabljene največje priporočene aktivnosti 1000 MBq [<sup>99m</sup>Tc]tehneций-sestamibija za odraslega, ki tehta 70 kg, je približno 9 mSv.

Običajna doza sevanja za uporabljeno aktivnost 1000 MBq za ciljni organ dojko je 3,8 mGy, medtem ko je običajna doza sevanja za kritične organe naslednja: žolčnik 39 mGy, ledvice 36 mGy in zgornje debelo črevo 27 mGy.

#### *Slikanje obščitnic*

Efektivna doza, ki je rezultat uporabljene največje priporočene aktivnosti 700 MBq [<sup>99m</sup>Tc]tehneций-sestamibija za odraslega, ki tehta 70 kg, je približno 6,3 mSv.

Običajna doza sevanja za uporabljeno aktivnost 700 MBq za ciljni organ ščitnico je 3,7 mGy, medtem ko je običajna doza sevanja za kritične organe naslednja: žolčnik 27,3 mGy, ledvice 25,2 mGy in zgornje debelo črevo 18,9 mGy.

## **12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV**

Z večodmerno vialo ravnajte v aseptičnih pogojih. Viale se ne sme odpirati. Po razkužitvi zamaška je treba raztopino izvleči skozi zamašek z injekcijsko brizgo za enkratno uporabo, opremljeno z ustreznim zaščitnim pokrovom, in sterilno iglo za enkratno uporabo ali s pomočjo pooblaščenega avtomatiziranega sistema aplikacij.

Kot za vsa zdravila velja, da zdravila ne smete uporabiti, če je bila kadarkoli v času priprave zdravila viala poškodovana.

### Navodila za pripravo [<sup>99m</sup>Tc]tehneций-sestamibija

To zdravilo ne vsebuje bakteriostatičnega konzervansa.

Radioaktivno označeno zdravilo se lahko razredči do največ 15 ml s fiziološko raztopino, ki jo je mogoče injicirati, brez vpliva na stabilnost in učinkovitost raztopine pripravljene za uporabo.

[<sup>99m</sup>Tc]tehneций-sestamibi pripravite z uporabo kompleta po naslednjem postopku:

#### Način priprave:

##### A. Postopek z vretjem

1. Med postopkom priprave je treba nositi vodotesne rokavice. Z vialo odstranite plastično ploščico in površino zaporke vialo obrišite s krpo, namočeno v alokohol.
2. Postavite vialo v ustrezní štítník pred sevanjem (za zaščitó pred sevanjem) in ustreznó označíte - zapišíte datum in uro priprave, volumen in aktivnost.
3. S sterilno zaščiteno brizgo aseptično povlecíte približno 1 do 3 ml sterilne, nepirogene raztopine natrijevega [<sup>99m</sup>Tc]pertehnetata (največja aktivnost 11,1 GBq).

4. Aseptično injicirajte raztopino natrijevega [ $^{99m}\text{Tc}$ ]pertehnetata v vialo nameščeno v svinčeni ščitnik. Ne da bi izvlekli iglo, odvezmite enak volumen zraka nad raztopino, da ohranite atmosferski tlak v viali.
5. Približno 5 do 10-krat močno pretresite s hitrimi gibi gor in dol.
6. Vialo vzemite iz svinčenega ščitnika, preden jo postavite v vrelo vodno kopel za 10 minut. Vodna kopel mora biti ustrezno zaščitena. Čas 10 minut začnite meriti šele, ko voda začne znova vreti. Opomba: viala mora biti med celotnim časom trajanja tega dela postopka v pokončnem položaju.
7. Odstranite vialo iz vodne kopeli in počakajte 15 minut, da se ohladi.
8. Vsebino vial pred uporabo vizualno preglejte in se prepričajte, da v njej ni delcev in da barva ni spremenjena. Če se pojavi katerakoli od teh težav, vialo ne uporabite za injiciranje.
9. Aseptično odvezmite [ $^{99m}\text{Tc}$ ]tehnecij-sestamib s sterilno zaščiteno brizgo. Uporabite v 10 urah po pripravi.
10. Pred uporabo pri bolniku je treba preveriti radiokemijsko čistoto z uporabo metode tankoplastne radiokromatografije, kot je opisano spodaj.

#### B. Postopek grelnega bloka

1. Med postopkom priprave je treba nositi vodotesne rokavice. Z vialo odstranite plastično ploščico in površino zaporko vialo obrišite s krpo, namočeno v alokohol.
2. Postavite vialo v ustrezni ščitnik pred sevanjem (za zaščito pred sevanjem) in ustrezno označite - zapišite datum in uro priprave, volumen in aktivnost.
3. S sterilno zaščiteno brizgo aseptično povlecite približno 1 do 3 ml sterilne, nepirogene raztopine natrijevega [ $^{99m}\text{Tc}$ ]pertehnetata (največja aktivnost 11,1 GBq).
4. Aseptično injicirajte raztopino natrijevega [ $^{99m}\text{Tc}$ ]pertehnetata v vialo nameščeno v svinčeni ščitnik. Ne da bi izvlekli iglo, odvezmite enak volumen zraka nad raztopino, da ohranite atmosferski tlak v viali.
5. Približno 5 do 10-krat močno pretresite s hitrimi gibi gor in dol.
6. Vialo postavite v grelni blok, predhodno ogret na 100 °C, in 10 minut inkubirajte. Grelni blok je treba prilagoditi velikosti vialo, da se zagotovi pravilno povečanje temperature vsebine vialo.
7. Odstranite vialo iz grelnega bloka in počakajte 15 minut, da se ohladi.
8. Vsebino vialo pred uporabo vizualno preglejte in se prepričajte, da v njej ni delcev in da barva ni spremenjena. Če se pojavi katerakoli od teh težav, vialo ne uporabite za injiciranje.
9. Aseptično odvezmite [ $^{99m}\text{Tc}$ ]tehnecij-sestamib s sterilno zaščiteno brizgo. Uporabite v 10 urah po pripravi.
10. Pred uporabo pri bolniku je treba preveriti radiokemijsko čistoto z uporabo metode tankoplastne radiokromatografije, kot je opisano spodaj.

**Opomba: pri segrevanju vial, ki vsebujejo radioaktivno snov, obstaja tveganje za razpokanje in pojav pomembne kontaminacije.**

#### **Kontrola kakovosti radiokemijske čistote**

## Metoda

Tankoplastna kromatografija

## Materiali

1. Plošča iz aluminijevega oksida "Baker-Flex", vnaprej narezana na 2,5 cm x 7,5 cm. Alkohol > 95 %
2. a) Merilnik aktivnosti za merjenje radioaktivnosti v razponu 0,7 – 12 GBq.  
ALI  
b) Radiokromatografski skener z NaI kristalnim detektorjem (nastavitev 140 keV)
3. 1-mililitrska brizga z iglo velikosti 22–26.
4. Majhna posoda za razvijanje s pokrovom (zadostuje 100-mililitrska čaša pokrita s plastičnim filmom).

## Postopek

1. V posodo za razvijanje (čašo) vlijte dovolj etanola, da je globina topila 3 – 4 mm. Posodo (čašo) pokrijte s plastičnim filmom in počakajte približno 10 minut, da se vzpostavi ravnovesje.
2. Z 1-mililitrsko brizgo, na kateri je igla velikosti 22–26, nanesite 1 kapljico etanola na ploščo 1,5 cm od dna. Ne dovolite, da se nanos osuši.
3. Nanesite 1 kapljico raztopine kompleta na madež iz alkohola. Posušite nanos. Ne segrevajte.
4. Ploščo razvijajte, dokler se topilo ne povzpne do razdalje 5,0 cm od nanosa.

### Način merjenja z merilnikom aktivnosti

5. Prerežite trak 4,0 cm od dna in z merilnikom izmerite aktivnost vsakega kosa.
6. Izračunajte radiokemijsko čistoto R kot sledi:

$$R = \frac{\text{(aktivnost zgornjega kosa)}}{\text{(aktivnost obeh delov)}} \times 10$$

## ALI

### Metoda merjenja z radiokromatografskim skenerjem

5. Porazdelitev radioaktivnosti izmerite vzdolž traku z uporabo radiokromatografskega skenerja in integrirajte območja najvišjih vrednosti s programsko opremo inštrumenta.

Retardacijski faktorji (Rfs)

Tc99m-Sestamibi = 1,0 ± 10 %

Prost Tc99m in druge radiokemijske nečistoče = 0,0

6. Izračunajte radiokemijsko čistoto R kot sledi:

$$R = \frac{\text{(Najvišja vrednost območja pri Rf = 1,0)}}{\text{(Najvišja vrednost območja pri Rf = 0,0 + najvišja vrednost območja pri Rf = 100)}} \times 100$$

Radiokemijska čistota mora biti 94 % ali več, sicer je treba pripravek zavreči.  
Pripravka ne uporabite, če je radiokemijska čistota manjša od 94 %.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.