

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

STAMICIS 1 mg komplet za pripravo radiofarmaka

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1 mg tetrakis (2-metoksiizobutilizonitril) bakrovega (I) tetrafluoroborata.

Radioaktivni izotop ni vključen v ta komplet.

Pomožne snovi:

En mililiter raztopine vsebuje 4,5 mg natrija.

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.

Po radiooznačevanju z natrijevim [^{99m}Tc]pertechnetatom, raztopino za injiciranje dobite raztopino [^{99m}Tc]tehnecej-sestamibija, ki je indiciran za:

perfuzijsko scintigrafijo miokarda

Odkrivanje in lokalizacija bolezni koronarnih arterij in miokardnega infarkta.

oceno globalne ventrikularne funkcije

Tehnika prvega prehoda za določanje iztisnega deleža in/ali z EKG sprožena, vodena preiskava SPECT za vrednotenje levega ventrikularnega iztisnega deleža, volumnov in gibljivosti območnih sten.

scintimamografijo za potrjevanje suma raka dojke

Odkrivanje raka dojke, če so rezultati mamografije dvoumni, nezadostni ali nedoločni.

lokalizacijo čezmerno aktivne obščitnične žleze pri bolnikih s povratnim ali trdovratnim hiperparatiroidizmom in pri bolnikih z načrtovanim kirurškim posegom na obščitničnih žlezah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo je samo za intravensko injiciranje.

Zaradi možnih poškodb tkiva je ekstravazalno injiciranje tega radiofarmaka strogo prepovedano.

To zdravilo je treba pred uporabo radiooznačiti z natrijevim [^{99m}Tc]pertechnetatom, raztopino za injiciranje. Pri tem dobite raztopino [^{99m}Tc]tehneций-sestamibija, ki je bistra in brezbarvna raztopina brez vidnih delcev.

Navodilo za pripravo in preverjanje radiokemijske čistote radiofarmaka je v poglavju 12.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočljiv razpon aktivnosti za intravensko uporabo pri bolniku s povprečno telesno težo (70 kg) je:

Perfuzijska scintigrafija miokarda: 400-900 MBq.

Vrednotenje globalne ventrikularne funkcije: 600-800 MBq, ki se injicira v bolusu.

Za diagnostiko ishemične bolezni srca sta potrebni dve injekciji (med obremenitvijo in v fazi mirovanja), da lahko razlikujete med prehodno in perzistentno zmanjšanim miokardnim privzemom.

Priporočeni razpon aktivnosti za diagnostiko ishemične bolezni srca v skladu z evropskimi smernicami:

- dvodnevni protokol: 600–900 MBq/preiskavo
- enodnevni protokol: 400–500 MBq
za prvo injiciranje in trikrat več za drugo injiciranje.

V enodnevnem protokolu ne smete uporabiti več kot skupno 2 000 MBq, v dvodnevnem protokolu pa ne več kot 1 800 MBq. V enodnevnem protokolu se uporabita dve injekciji (med obremenitvijo in v fazi mirovanja) s presledkom najmanj dveh ur, pri čemer zaporedje ni pomembno. Po injiciranju po obremenitvi bolnika spodbujajte k dodatni minuti vadbe (če je možno).

Za diagnozo miokardnega infarkta lahko zadostuje ena injekcija v fazi mirovanja.

Injiciranje aktivnosti, večje od lokalno postavljenih referenčnih vrednosti (DRL – Diagnostic Reference Level), morate utemeljiti.

Scintimamografija za odkrivanje raka dojke: 750-1 000 MBq v obliki injekcije v roko nasproti lezije v bolusu.

Lokalizacija čezmerno aktivnega obščitničnega tkiva: 200-1000 MBq v obliki injekcije v bolusu (uporabljena aktivnost mora biti v vsakem primeru najmanjša upravičeno praktična aktivnost). Običajna aktivnost je 740 MBq.

Otroci in mladostniki

Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni povsem dokazana. Preučite alternativne tehnike, ki ne vključujejo ionizirajočega sevanja.

[^{99m}Tc] tehnecij- sestamibi pri otrocih in mladostnikih uporabljajte previdno, na osnovi kliničnih potreb in po vrednotenju razmerja koristi in tveganja v tej populaciji. Aktivnosti, ki se uporabljajo pri pediatričnih bolnikih je potrebno spremeniti glede na priporočila skupine Paediatric Task Group EANM (1990). Aktivnost lahko določite iz priporočene aktivnosti za odrasle na osnovi telesne mase in ob upoštevanju naslednjih koeficientov:

3 kg = 0,10	12 kg = 0,32	22 kg = 0,50	32 kg = 0,62	42 kg = 0,78	52-54 kg = 0,90
4 kg = 0,14	14 kg = 0,36	24 kg = 0,53	34 kg = 0,64	44 kg = 0,80	56-58 kg = 0,92
6 kg = 0,19	16 kg = 0,40	26 kg = 0,56	36 kg = 0,66	46 kg = 0,82	60-62 kg = 0,96
8 kg = 0,23	18 kg = 0,44	28 kg = 0,58	38 kg = 0,68	48 kg = 0,85	64-66 kg = 0,98
10 kg = 0,27	20 kg = 0,46	30 kg = 0,60	40 kg = 0,70	50 kg = 0,88	68 kg = 0,99

Postopek uporabe in scintigrafska preiskava

Perfuzijska scintigrafija miokarda

Če je možno, morajo biti bolniki tešči najmanj štiri ure pred preiskavo. Priporočljivo je, da bolniki po vsakem injiciranju pred slikanjem pojedjo lahek mastni obrok ali popijejo kozarec ali dva mleka. To bo prispevalo k hitrem hepatobiliarnemu očistku [^{99m}Tc]tehnecij-sestamibija, kar omogoča manjšo aktivnost jeter na sliki.

S slikanjem pričnite približno po 60 minutah po injiciranju, da omogočite hepatobiliarni očistek. Daljši presledki lahko uporabite pri slikah v fazi mirovanja ali po obremenitvi ob uporabi izključno vazodilatatorjev, ker obstaja nevarnost višje subdiafragmalne aktivnosti ^{99m}Tc. Ker ni dokazov o bistvenih spremembah koncentracije miokardnega radioindikatorja ali njegovi prerazporeditvi, je slikanje možno do 6 ur po injiciranju. Preiskavo lahko opravite po enodnevem ali dvodnevem protokolu.

Prednostno naj se uporabi tomografsko slikanje (SPECT) z ali brez proženja z EKG skladno z veljavnimi mednarodnimi priporočili.

Slikanje dojke

Zdravilo se daje v veno na roki, ki je nasprotna dojki s sumom abnormalnosti. Če je bolezen obojestranska, je najbolje, če se injekcija daje v dorzalno veno na stopalu.

Optimalen čas začetka slikanja dojke je 5 do 10 minut po injiciranju tako, da bolnica leži na boku in da je dojka prosto viseča. 10-minutno lateralno sliko dojke, pri kateri se sumi, da gre za raka izdelajte tako, da je sprednja stran kamere čim bližje dojki, kolikor je možno.

Nato naj bolnica spremeni položaj tako, da je prosto viseča nasprotna dojka. Zajemite še lateralno sliko te dojke. Nato lahko posnamete še anteriorno sliko bolnice, ki leži na hrbtu z rokami za glavo.

Slikanje obščitnice

Zajem je odvisen od izbranega protokola. Najpogosteje uporabljene preiskave so dvofazne in/ali odštevne tehnike, ki se lahko izvajata hkrati.

- Odštevna tehnika aktivnosti obščitnice:

Za vizualizacijo obščitnične žleze lahko najprej uporabite [^{99m}Tc]pertehnetat ali jod (¹²³I), čemur sledi [^{99m}Tc]tehnebij-sestamibi oz. najprej uporabite [^{99m}Tc]tehnebij-sestamibi, čemur sledi [^{99m}Tc]pertehnetat.

Če se odločite za jod (¹²³I), uporabite 10 do 20 MBq peroralnega joda (¹²³I). Štiri ure po uporabi ¹²³I slikajte vrat in prsni koš. Po zajemu slike z jodom (¹²³I) injicirajte 185 do 370 MBq [^{99m}Tc]tehnebij-sestamibija in zajemite slike 10 minut po injiciranju z zajemom 2 vrhov energije gama žarkov (140 keV za tehnebij (^{99m}Tc) in 159 keV za jod (¹²³I)).

Če za vizualizacijo obščitnice uporabite [^{99m}Tc]pertehnetat, injicirajte 40–150 MBq natrijevega [^{99m}Tc]pertehnetata in po 30 minutah slikajte vrat in prsni koš. Nato injicirajte 185–370 MBq [^{99m}Tc]tehnebij-sestamibija in opravite drugi zajem slik po 10 minutah.

- Dvofazna preiskava:

injicirajte 350–1000 MBq [^{99m}Tc]tehnebij-sestamibija. Pridobite zgodnje (10 minut po injiciranju) in kasnejše (1,5–2,5 h po injiciranju) slike z visoko števnostjo.

V primeru ledvične odpovedi je lahko izpostavitve ionizirajočemu sevanju povečana. To morate upoštevati pri izračunu predvidene aktivnosti.

Na splošno morate biti pri izbiri aktivnosti za bolnike z zmanjšano jetrno funkcijo previdni, običajno lahko začnete na spodnjem koncu razpona odmerkov.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilne učinkovine ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Če se pojavijo preobčutljivost ali anafilaktoidne reakcije, morate nemudoma prekiniti dajanje tega zdravila in po potrebi začeti z intravenskim zdravljenjem. Potrebna zdravila in oprema, kot sta endotrahealna cevka in ventilator, morata biti pripravljena za takojšnjo uporabo, da je omogočeno hitro ukrepanje v nujnih primerih.

V prvih nekaj urah po injiciranju sta potrebna ustrezna hidracija in pogosto uriniranje, da se zmanjša draženje sečnega mehurja.

Pri novorojenčkih, dojenčkih, otrocih in mladostnikih morate biti posebej pozorni na efektivno dozo na MBq, ki je višji kot pri odraslih bolnikih. Glejte poglavji 4.2 in 11.

Pri scintigrafiji miokarda med obremenitvijo morate upoštevati splošne kontraindikacije in previdnostne ukrepe pri indukciji ergometrične oz. farmakološke obremenitve.

Scintimamografija morda ne odkrije vseh lezij v dojkah s premerom manj kot 1 cm, saj je občutljivost [^{99m}Tc]tehnebij-sestamibija za odkritje teh lezij 52-odstotna glede na histološko diagnozo. Negativen rezultat preiskave ne izključuje raka dojke, zlasti pri tako majhnih lezijah.

Radiofarmake lahko uporabljajo le usposobljene osebe, ki so pri pristojnih organih pridobile dovoljenje za uporabo radionuklidov in ravnanje z njimi. Prejem, shranjevanje, uporaba, prenos in odstranjevanje radiofarmakov je urejeno s predpisi in/ali ustreznimi pooblastili pristojnih organov.

Pri vsakem bolniku mora biti izpostavitvev ionizirajočemu sevanju utemeljena na osnovi pričakovanih koristi. Uporabljena aktivnost mora biti takšna, da je prejeta doza sevanja najmanjše razumno dosegljiva ob upoštevanju zelenega diagnostičnega oz. terapevtskega rezultata.

Uporabnik mora radiofarmake pripravljati skladno z zahtevami varstva pred sevanji in farmacevtske kakovosti. Upoštevati mora primerne aseptične ukrepe skladno z zahtevami dobre proizvodne prakse za farmacevtske pripravke.

Nosečnost, glejte poglavje 4.6.

Opozorilo glede pomožnih snovi:

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Do sedaj ni opisanega medsebojnega delovanja z drugimi zdravili. Zdravila, ki vplivajo na funkcijo miokarda in/ali pretok krvi lahko povzročijo lažne negativne rezultate diagnostike bolezni koronarnih arterij. Zato je treba pri interpretaciji rezultatov scintigrafske preiskave upoštevati sočasno uporabljena zdravila.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Če je treba uporabiti radiofarmake pri ženski v rodni dobi, morate vedno pridobiti podatke o nosečnosti. Ženske z izostalo menstruacijo morate obravnavati kot noseče, dokler ne dokažete drugače. Če obstaja dvom, je pomembno, da je izpostavitvev sevanju čim manjša glede na zelene klinične informacije. Vedno preučite alternativne tehnike, ki ne vključujejo ionizirajočega sevanja.

Nosečnice

Postopki z uporabo radionuklidov pri nosečnici vključujejo tudi odmerke sevanja za plod. Med nosečnostjo se lahko opravljajo le nujne preiskave, ko verjetna korist daleč presega tveganje za nosečnico in plod.

Dojenje

Pred uporabo radiofarmaka pri doječi materi morate ugotoviti, ali je možno preiskavo odložiti, dokler bolnica ne preneha z dojenjem oz. ali je bil izbran najbolj primeren radiofarmak ob upoštevanju izločanja aktivnosti v materinem mleku.

Če menite, da je uporaba radiofarmaka potrebna, je treba dojenje prekiniti za 24 ur in iztisnjeno mleko zavreči.

V tem obdobju se mora bolnica izogibati tesnejšemu stiku z dojenčkom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo STAMICIS nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V naslednji preglednici so prikazane kategorije 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 ($1/10.000$ 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 (ponavadi v dveh urah po uporabi zdravila), angioedem

Bolezni živčevja:

Občasni: glavobol

Redki: parcialni napadi (kmalu po uporabi zdravila), sinkopa

Srčne bolezni:

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

Redki: aritmija

Bolezni prebavil:

Občasni: slabost

Redki: bolečine v trebuhu

Bolezni kože in podkožja:

Redki: alergijske reakcije na koži in sluznicah z eksantemom (pruritus, urtikarija, edem), vazodilatacija, lokalne reakcije na mestu injiciranja, hipoastezija in parestezija, vročinski oblivi

Zelo redki: poročali so o drugih preobčutljivostnih reakcijah pri bolnikih s predispozicijo

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): multiformni eritem

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: lahko se pojavi kovinski ali grenek okus nemudoma po injiciranju, deloma v kombinaciji z občutkom suhih ust in spremembo vonja

Redki: povišana telesna temperatura, omotica, prehodne bolečine, podobne artritisu

Druge bolezni:

Izpostavitvev ionizirajočemu sevanju je povezana z indukcijo raka in možnostjo za razvoj dednih okvar. Ker so pri večini preiskav z radiofarmaki prejete doze sevanja nizke, to je pod 20 mSv, je verjetnost pojava teh neželenih učinkov zelo majhna. Efektivna doza, izračunana za povprečno aktivnost 2000 MBq (500 MBq v fazi mirovanja in 1500 MBq med obremenitvijo) za enodnevni protokol je 16,3 mSv.

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:

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

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru uporabe čezmerne aktivnosti [^{99m}Tc]tehnecij-sestamibija je treba prejeta dozo sevanja čim bolj zmanjšati s pospeševanjem izločanja radionuklida iz telesa s pogostim uriniranjem in odvajanjem blata.

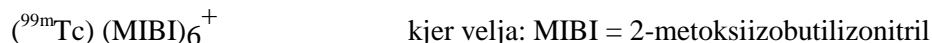
5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: radiodiagnostiki, tehnecijeve (^{99m}Tc) spojine.
Oznaka ATC: V09GA01

Po uporabi [^{99m}Tc]tehnecij-sestamibija ne pričakujemo farmakodinamičnih učinkov.

Po radiooznačevanju zdravila z raztopino natrijevega [^{99m}Tc]pertehnetata za injiciranje nastane naslednji kompleks [^{99m}Tc]tehnecij-sestamibija:



[^{99m}Tc]tehnecij-sestamibi ob uporabi običajnih aktivnosti in na običajen način nima klinično zaznavnih farmakodinamičnih učinkov.

Privzem [^{99m}Tc]tehnecij-sestamibija v tkivih je odvisen predvsem od ožiljenosti, ki je ponavadi povečana v tumorskem tkivu. Kompleks [^{99m}Tc]tehnecij-sestamibija prehaja celično membrano zaradi svoje lipofilnosti in pozitivnega naboja in se koncentrira v najbolj negativno nabitem predelu celice — mitohondriju.

Slikanje srca:

[^{99m}Tc]tehnecij-sestamibi se veže na mitohondrijsko membrano. Za znotrajcelično vezavo je pomemben vzpostavljen mitohondrijski membranski potencial.

Privzem [^{99m}Tc]tehnecij-sestamibija v miokardu je v fiziološkem obsegu pretoka sorazmeren krvnemu pretoku. Hitrost pasivnega privzema določa permeabilnost membran za zdravilo ter površina izpostavljenega ožilja. Ker radioindikator vstopi v celice z difuzijo, bo krvni pretok pri velikih hitrosti (>2,0 ml/g/min) podcenjen.

Pri spreminjanju koronarnega pretoka od 0,52 na 3,19 ml/g/min, je bila miokardna ekstrakcija [^{99m}Tc]tehnecij-sestamibija 0,38 +/- 0,09. [^{99m}Tc]tehnecij-sestamibi se iz krvi hitro razporedi v tkivo. Pet minut po injiciranju je le približno 8 odstotkov injicirane aktivnosti še vedno v krvnem obtoku.

[^{99m}Tc]tehnecij-sestamibi se sčasoma minimalno prerazporeja. To lahko vpliva na odkrivanje lezij, saj lahko diferencialno izpiranje med normalnim in ishemičnim miokardijem sčasoma povzroči zmanjšanje velikosti defekta ali njegove resnosti.

Slikanje dojk

Dokazali so povišanje celične koncentracije [^{99m}Tc]tehnecij-sestamibija v rakavem tkivu dojk, kar je verjetno posledica večje vsebnosti mitohondrijev v tumorskih celicah in visokega membranskega potenciala tumorskih celic.

V več študijah *in vitro* so dokazali, da je [^{99m}Tc]tehnecij-sestamibi substrat P-glikoproteina. Neposredne korelacije med izražanjem P-glikoproteina in eliminacijo [^{99m}Tc]tehnecij-sestamibija iz tumorjev niso dokazali. Čezmerno izražanje P-glikoproteina v celicah lahko povzroči lažno negativne slike tumorjev, zlasti tumorjev, večjih od 1 cm.

Slikanje obščitnice

Pri adenomu obščitničnih žlez se poveča krvni obtok in število mitohondrijev.

S tem je možno razložiti povečan privzem in sekvstracijo [^{99m}Tc]tehnecij-sestamibija v adenomu obščitničnih žlez.

Izgleda, da je lokalizacija [^{99m}Tc]tehnecij-sestamibija odvisna od dotoka krvi v tkivo, koncentracije [^{99m}Tc]tehnecij-sestamibija v tkivu in velikosti adenoma obščitničnih žlez.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

[^{99m}Tc]tehnećij-sestamibi je kationski kompleks, ki se kopiči v viabilnem tkivu miokardija sorazmerno z regionalnim koronarnim krvnim obtokom.

[^{99m}Tc]tehnećij-sestamibi se iz krvi hitro razporedi v tkivo: 5 minut po injiciranju je le približno 8 % injiciranega odmerka še vedno v krvnem obtoku.

Privzem v miokardiju

Privzem v miokardiju, ki je odvisen od koronarnega pretoka je 1,5 % injiciranega odmerka pri obremenitvi oz. 1,2 % injiciranega odmerka v fazi mirovanja. Poskusi na živalih so pokazali, da privzem ni odvisen od funkcijske zmožnosti natrij-kalijeve črpalke. Vendar pa ireverzibilno poškodovane celice ne privzemajo [^{99m}Tc]tehnećij-sestamibija. Hipoksija zniža raven miokardne ekstrakcije .

Pri psih je očistek miokardne frakcije minimalen, ponovno razporejanje pa nepomembno vsaj v 4 urah po inducirani ishemiji. [^{99m}Tc]tehnećij-sestamibi se iz krvi hitro razporedi v tkivo: 5 minut po injiciranju je le približno 8 % injiciranega odmerka še vedno v krvnem obtoku.

Vendar rezultati nekaterih eksperimentalnih in kliničnih študij kažejo prerazporejanje v hudo ishemičnih področjih. Možni vpliv na diagnostično kakovost preiskave ni določen.

Scintimamografija

[^{99m}Tc]tehnećij-sestamibi se kopiči v raznih neoplazmah, najbolj izrazito pa v mitohondrijih. Njegov privzem je povezan s povečano presnovo, ki je odvisna od energije in proliferacijo celic. Kopičenje spojine v celicah se zmanjša v primeru čezmernega izražanja beljakovin, ki posredujejo večkratno odpornost proti zdravlom.

Slikanje obščitnice s tkivom s čezmerno funkcijo

[^{99m}Tc]tehnećij-sestamibi lokalizira tako obščitnično tkivo kot tudi delujoče ščitnično tkivo, vendar se ponavadi iz normalnega ščitničnega tkiva hitreje izpere kot iz nenormalnega obščitničnega tkiva.

Izločanje

Poglavitna presnovna pot izločanja [^{99m}Tc]tehnećij-sestamibija je hepatobiliarni sistem. Aktivnost žolčnika se pojavi v črevesju v eni uri po injiciranju. Približno 27 % injiciranega odmerka se izloči skozi ledvice po 24 urah in približno 33 % injiciranega odmerka se izloči z blatom v 48 urah.

Razpolovni čas

Biološki T_{1/2} v miokardiju je približno 7 ur v fazi počivanja in obremenitve. Efektivni T_{1/2} (ki vključuje biološki in fizikalni razpolovni čas) je približno 3 ure.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah akutne intravenske toksičnosti pri miših, podganah in psih je bil najnižji odmerek pripravljene kompleta, ki je povzročil smrt, 7 mg/kg (izražen kot vsebnost Cu (MIBI)₄ BF₄) pri samicah podgan. To ustreza 500-kratniku največjega odmerka pri človeku (MHD - Maximal Human Dose), ki znaša 0,014 mg/kg za odrasle bolnike (70 kg).

Pri podganah, ki so 28 dni prejemale odmerke pripravljene kompleta 0,42 mg/kg (30-kratnik MHD) in psih, ki so prejemali 0,07 mg/kg (5-kratnik MHD), se niso pojavili z zdravljenjem povezani učinki.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso bile opravljene.

Cu (MIBI)₄ BF₄ ni pokazal genotoksičnih učinkov v Amesovem testu, testu CHO/HPRT in testu izmenjave sestrskih kromatid.

In vitro so pri citotoksičnih koncentracijah v testu človeških limfocitov opazili zvišane ravni kromosomskih aberacij. V *in vivo* testu mišjega mikronukleusa pri koncentraciji 9 mg/kg niso opazili genotoksične aktivnosti.

Študije za oceno karcinogenega potenciala niso bile opravljene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

1 leto.

Pripravljeno in radioaktivno označeno zdravilo shranjujte pri temperaturah do 25 °C in ga porabite v 10 urah.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

Shranjevanje radiofarmakov mora biti v skladu z lokalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

15 ml večodmerna steklena viala, borosilikatno steklo tipa I zaprto z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijevim pokrovčkom.

Velikost pakiranja: 5 vial

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Pri uporabi radiofarmakov obstaja tveganje za druge osebe zaradi zunanjega sevanja ali kontaminacije pri razlitju urina, bruhanju itn. Zato morate upoštevati ukrepe za zaščito pred sevanjem v skladu z lokalnimi predpisi.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

CIS bio international
B.P.32
F-91192 Gif sur -Yvette Cedex
Francija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-26/14

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 02.12.2009
Datum zadnjega podaljšanja: 08.01.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.03.2014

11. DOZIMETRIJA

Tehnecij (^{99m}Tc) nastaja v generatorju ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) in razpada z emisijo gama sevanja s povprečno energijo 140 keV in razpolovnim časom 6,02 ur v tehnecij (^{99}Tc), ki se glede na dolg razpolovni čas $2,13 \times 10^5$ let šteje za kvazistabilnega.

Spodaj navedeni podatki so iz ICRP 80 in izračunani glede na naslednje predpostavke: učinkovina po intravenskem injiciranju hitro preide iz krvi in se v glavnem kopiči v mišičju (vključno s srcem), jetrih in ledvicah, v manjši meri pa tudi v žlezah slinavkah in ščitnici. Če se snov injicira med obremenjevanjem, se privzem v organe in tkiva znatno poveča. Snov se izloča preko jeter oz. ledvic v razmerju 75 % oz. 25 %.

Absorbirana doza po injiciranju [^{99m}Tc]tehnecij-sestamibija (preiskovanec v fazi mirovanja)

Organ	Absorbirana doza glede na uporabljeno aktivnost [mGy/MBq] (preiskovanec v fazi mirovanja)				
	Odrasel bolnik	15 let	10 let	5 let	1 leto
Nadledvične žleze	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Stena sečnega mehurja	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	0,10	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	0,15
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
Jajčnika	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Trebušna slinavka	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Kostni 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
Moda	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
Drugi organi	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Efektivna doza [mSv/MBq]	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Absorbirana doza po injiciranju [^{99m}Tc]tehnecij-sestambija (obremenitev)

Organ	Absorbirana doza glede na uporabljeno aktivnost [mGy/MBq] (obremenitev)				
	Odrasel bolnik	15 let	10 let	5 let	1 leto
Nadledvične žleze	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Stena sečnega mehurja	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
Jajčnika	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Trebušna slinavka	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Kostni 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
Moda	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
Drugi organi	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Efektivna doza [mSv/MBq]	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

Perfuzijska scintigrafija miokarda

Efektivna doza, izračunana za povprečno aktivnost 1800 MBq (900 MBq v fazi počivanja in 900 MBq pri obremenitvi) za dvodnevni protokol je 15,2 mSv.

Efektivna doza, izračunana za povprečno aktivnost 2000 MBq (500 MBq v fazi počivanja in 1500 MBq pri obremenitvi) za enodnevni protokol je 16,3 mSv.

Vrednotenje ventrikularne funkcije

Po injiciranju 800 MBq je efektivna doza 7,2 mSv v fazi počivanja. Po injiciranju 800 MBq je efektivna doza 6,3 mSv pri obremenitvi.

Scintimamografija

Po injiciranju 1000 MBq je efektivna doza 9,0 mSv.

Slikanje občitnice s tkivom s čezmerno funkcijo

Po uporabi 1000 MBq je efektivna doza 9,0 mSv.

12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

Rekonstituirajte z natrijevim [^{99m}Tc]pertehnetatom raztopino za injiciranje, Ph. Eur.

Kot pri vseh zdravilih vialo ne smete uporabiti, če je viala kadarkoli v postopku priprave tega zdravila poškodovana.

Zdravilo ne vsebuje bakteriostatičnega konzervansa.

Liofilizirano zdravilo je pakirano v dušikovi atmosferi.

Navodilo za pripravo [^{99m}Tc]tehnecij-sestamibija

[^{99m}Tc]tehnecij-sestamibi iz kompleta pripravite po naslednjem postopku v skladu s pravili aseptičnega dela in zaščitite pred sevanjem:

A. Postopek z vretjem

1. Med postopkom priprave nosite vodoodporne rokavice. Odstranite plastično zaporko z vialo in razkužite površino zamaška vialo.
2. Postavite vialo v primeren ščitnik pred sevanjem, ki je označen z datumom, uro priprave, volumnom in aktivnostjo.
3. V sterilno brizgo s ščitnikom povlecite približno 1 do 3 ml sterilne, apirogene raztopine [^{99m}Tc]natrijevega pertehnetata (od 200 MBq do 11 GBq).
4. V vialo v svinčenem ščitniku aseptično dodajte raztopino natrijevega [^{99m}Tc]pertehnetata. Igle ne izvlecite, ampak v brizgo povlecite enako količino zraka nad raztopino, da ohranite atmosferski tlak v viali.
5. Močno stresite s približno 5 do 10 hitrimi gibi gor-dol.

6. Vzemite vialo iz svinčenega ščitnika in jo postavite **pokonci** v primerno vodno kopel z vrelo vodo tako, da viala ni neposredno v stiku z dnom kopeli. Pustite v vreli vodi 10 minut. Kopel mora imeti svinčeni ščitnik. Čas 10 minut začnite odšteti, ko voda **začne znova vreti**.
Opomba: Viala **mora** med vretjem ostati v pokončnem položaju. Uporabite takšno vodno kopel, da bo zamašek nad gladino vode.
7. Vzemite vialo iz vodne kopeli in jo pustite, da se 15 minut ohlaja.
8. Pred uporabo s prostim očesom preverite, da v viali ni več delcev oz. da vsebina ni spremenila barve.
9. [^{99m}Tc]tehnecij-sestamibi aseptično odvzemite v sterilno brizgo s ščitnikom. Uporabite v 10 urah po pripravi.
10. Pred dajanjem bolniku morate preveriti radiokemijsko čistoto po spodaj opisani metodi radio TLC.

B. Postopek z grelnim blokom

1. Med postopkom priprave nosite vodoodporne rokavice. Odstranite plastično zaporko z viala iz kompleta in razkužite površino pokrovčka viala.
2. Postavite vialo v primeren ščitnik pred sevanjem, ki je označen z datumom, uro priprave, volumnom in aktivnostjo.
3. V sterilno brizgo s ščitnikom povlecite približno 1 do 3 ml sterilne, apirogene raztopine natrijevega [^{99m}Tc]pertehnetata (od 200 MBq do 11,1 GBq) .
4. V vialo v svinčevem ščitniku aseptično dodajte raztopino natrijevega [^{99m}Tc]pertehnetata. Igle ne izvlecite, ampak v brizgo povlecite enak volumen zraka nad raztopino, da ohranite atmosferski tlak v viali.
5. Močno stresite s približno 5 do 10 hitrimi gibi gor-dol.
6. Vialo postavite v grelni blok, ki ste ga prej segreli na 100 °C. Inkubirajte 15 minut. Grelni blok mora biti prilagojen velikosti viala, da zagotovite pravilen prenos toplote iz grelnika v vsebino viala.
Vzemite vialo iz grelnega bloka in jo pustite, da se 15 minut ohlaja.
7. Pred uporabo s prostim očesom preverite, da v viali ni več delcev oz. da vsebina ni spremenila barve.
8. [^{99m}Tc]tehnecij-sestamibi aseptično povlecite v sterilno brizgo s ščitnikom.
9. Uporabite v 10 urah po pripravi.
10. Pred dajanjem bolniku morate preveriti radiokemijsko čistoto po spodaj opisani metodi radio TLC.

Kontrola radiokemijske čistote

Metoda

tankoplastna kromatografija

Materiali

1. plošča iz aluminijevega oksida, J.T. Baker „Baker-flex“ IB-FTLC , narezana na 2,5 cm x 7,5 cm.
2. etanol 768 g/l
3. merilnik aktivnosti za merjenje radioaktivnosti v območju od 0,7 do 12 GBq
4. 1 ml brizga z iglo velikosti 22–26
5. majhna posoda za razvijanje s pokrovom (zadostuje 100-ml čaša s plastičnim filmom)

Postopek

1. V posodo za razvijanje (čašo) natočite dovolj etanola, da je globina topila 3–4 mm. Posodo (čašo) pokrijte s plastičnim filmom in naj približno 10 minut stoji, da doseže ravnovesje.
2. Z 1-mililitrsko brizgo z iglo velikosti 22–26 nanesite 1 kapljico etanola na TLC ploščico iz aluminijevega oksida – 1,5 cm od dna. Pazite, da se nanos ne posuši.
3. Nanesite 1 kapljico raztopine kompleta na nanos etanola. Pustite, da se nanos posuši. **Ne segrevajte.**
4. Razvijajte ploščo, dokler se topilo ne povzpne do razdalje 5,0 cm od nanosa.
5. Pre režite trak 4,0 cm od dna in z merilnikom izmerite aktivnost vsakega kosa.
6. Izračunajte % radiokemijske čistote po naslednji enačbi:

$$\% [^{99m}\text{Tc}]\text{tehnecij-sestamibi} = \frac{(\text{aktivnost zgornjega kosa})}{(\text{skupna aktivnost})} \times 100$$

Radiokemijska čistota mora biti najmanj 94 %, sicer pripravek zavržite.

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

