

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Medimibi 0,5 mg komplet za pripravo radiofarmaka

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 0,5 mg [tetrakis(2-metoksi-2-metilpropil-1 izocijanid)bakrovega(I)] tetrafluoroborata. Radionuklid ni del kompleta.

Pomožna snov z znanim učinkom:

natrijev klorid 13,5 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Komplet za pripravo radiofarmaka.
Liofiliziran, bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo je samo za diagnostične namene. Indicirano je pri odraslih. Za pediatrično populacijo glejte poglavje 4.2.

Po radiooznačevanju z raztopino natrijevega pertehnetata [^{99m}Tc] je pripravljena raztopina [^{99m}Tc] tehneций-sestamibi indicirana za:

- perfuzijsko scintigrafijo miokarda za odkrivanje in lokalizacijo bolezni koronarnih arterij (angine pectoris in miokardnega infarkta);
- oceno splošnega delovanja prekatov; tehniko prvega prehoda za določanje iztisnega deleža in/ali EKG-proženo SPECT z gatingom za oceno iztisnega deleža, volumnov in regionalnega gibanja stene levega prekata;
- scintimamografijo za odkrivanje domnevnega raka dojke, kadar je mamografija nejasna, nezadostna ali nedoločena;
- lokalizacijo prekomerno delujočega občitničnega tkiva pri bolnikih z recidivno ali vztrajno boleznijo pri primarni in sekundarni hiperparatirozi ter pri bolnikih s primarno hiperparatirozo, pri katerih je načrtovan prvi kirurški poseg na občitničnih žlezah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in starejši bolniki

Odmerjanje se lahko razlikuje glede na značilnosti gama-kamere in način rekonstrukcije. Injiciranje aktivnosti, večjih od lokalnih diagnostičnih referenčnih ravni (DRL – Diagnostic Reference Levels), mora biti upravičeno.

Priporočeni razpon aktivnosti za intravensko dajanje odraslemu bolniku povprečne telesne mase (70 kg) je za:

Diagnozo zmanjšane koronarne perfuzije in miokardnega infarkta

400–900 MBq

Priporočeno območje aktivnosti za diagnozo ishemične srčne bolezni v skladu z evropsko postopkovno smernico je:

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

Pri enodnevnom protokolu se ne sme uporabiti več kot skupno 2000 MBq, pri dvodnevnom pa 1800 MBq. Pri enodnevnom protokolu je treba dati dve injekciji (pri obremenitvi in v mirovanju) vsaj dve uri narazen, vendar ju je mogoče izvesti v katerem koli vrstnem redu. Po injiciranju pri obremenitvi naj se bolnika spodbuja k še dodatni minuti vadbe (če je mogoče).

Za diagnozo miokardnega infarkta je običajno dovolj ena injekcija v mirovanju.

Za diagnozo ishemične srčne bolezni sta potrebni dve injekciji (pri obremenitvi in v mirovanju), da se prehodno zmanjšanje miokardnega privzema loči od trajnega.

Oceno splošnega delovanja prekatov

600–800 MBq, injicirano kot bolus.

Scintimamografijo

700–1000 MBq, injicirano kot bolus, običajno v roko na nasprotni strani lezije.

Lokalizacijo preveč delujočega obščitničnega tkiva

200–700 MBq, injicirano kot bolus. Tipična aktivnost je 500–700 MBq. Odmerjanje se lahko razlikuje glede na značilnosti gama-kamere in modaliteto rekonstrukcije. Injiciranje aktivnosti, večjih od lokalnih diagnostičnih referenčnih ravni (DRL), mora biti upravičeno.

Okvara ledvic

Treba je skrbno razmisliti o aktivnosti, ki se uporabi pri teh bolnikih, saj je pri njih možna večja izpostavljenost sevanju.

Okvara jeter

Na splošno je potrebna previdnost pri izbiri aktivnosti za bolnike z zmanjšanim delovanjem jeter, običajno se začne na spodnjem delu razpona odmerjanja.

Pediatrična populacija

O uporabi pri otrocih in mladostnikih je treba skrbno razmisliti na podlagi kliničnih potreb in ocene razmerja med koristmi in tveganji zdravila pri tej skupini bolnikov. Aktivnosti, ki se uporabljajo pri otrocih in mladostnikih, se lahko izračunajo v skladu s priporočili Evropske zveze za nuklearno medicino (EANM – European Association of Nuclear Medicine) z uporabo kartice za odmerjanje pri pediatrični populaciji; aktivnosti, ki se uporabljajo pri otrocih in mladostnikih, lahko izračunamo tako, da zmnožimo izhodiščno aktivnost (za namene izračunov) s korekcijskim faktorjem, odvisnim od telesne mase, ki je podan v spodnji preglednici.

$A[\text{MBq}] \text{ uporabljena} = \text{izhodiščna aktivnost} \times \text{faktor}$

Izhodiščna aktivnost kot sredstvo za iskanje raka je 63 MBq. Za slikanje srca je minimalna oziroma maksimalna izhodiščna aktivnost 42 MBq oziroma 63 MBq, za dvodnevni protokol slikanja srca tako v mirovanju kot pri obremenitvi. Za enodnevni protokol slikanja srca je izhodiščna aktivnost 28 MBq v mirovanju in 84 MBq pri obremenitvi. Minimalna aktivnost za katero koli preiskavo s slikanjem je 80 MBq.

Telesna masa [kg]	Faktor	Telesna masa [kg]	Faktor	Telesna masa [kg]	Faktor
3	1	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

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Zaradi možnih poškodb tkiva je treba strogo preprečiti ekstravazalno injiciranje tega radiofarmaka.

Za večkratno odmerjanje.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokovanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo je treba rekonstituirati pred uporabo pri bolniku. Za navodila za rekonstitucijo in kontrolo radiokemične čistote zdravila pred uporabo glejte poglavje 12.

Za pripravo bolnika glejte poglavje 4.4.

Pridobivanje slike

Slikanje srca

Slikanje naj se začne približno 30-60 minut po injiciranju, da se omogoči hepatobiliarni očistek. Daljša zakasnitev je lahko potrebna pri slikanju v mirovanju in med obremenitvijo samo z vazodilatatorji zaradi večje aktivnosti tehnečija [^{99m}Tc] pod diafragma. Ni dokazov za pomembne spremembe v koncentraciji ali premeščanju označevalca v miokardu, zato je možno slikanje do 6 ur po injiciranju. Preiskava se lahko izvede v okviru enodnevnega ali dvodnevnega protokola.

Preferenčno naj se izvede tomografsko slikanje (SPECT) z EKG-gatingom ali brez njega.

Scintimamografija

Slikanje dojke se optimalno začne 5 do 10 minut po injiciranju, pri čemer bolnica leži na trebuhu s prsto visečo dojko.

Zdravilo se daje v veno na roki, ki je na nasprotni strani od dojke z domnevno anomalijo. Če je bolezen obojestranska, je najbolje, da se injekcija aplicira v dorzalni venski lok stopala.

Običajna gama-kamera

Bolnico je treba nato premestiti, tako da visi njena nasprotna dojka, ter pridobiti lateralno sliko. Nato se lahko pridobi anteriorna slika v ležečem položaju na hrbtu, kjer ima bolnica roke za glavo.

Detektor za slikanje dojk

Če se uporablja detektor, namenjen slikanju dojk, je treba upoštevati ustrezeni protokol, specifičen za napravo, da se doseže najboljša možna kakovost slik.

Slikanje obščitnic

Pridobivanje slike obščitnic je odvisno od izbranega protokola. Najpogosteje uporabljena preiskava je tehnika odštevanja in/ali dvofazna tehnika, ki se lahko izvajata skupaj.

Pri tehniki odštevanja se lahko za slikanje ščitnice uporabi bodisi natrijev jodid [^{123}I] bodisi natrijev pertehnetat [$^{99\text{m}}\text{Tc}$], saj sta ta radiofarmacevtika vezana na delujoče ščitnično tkivo. Ta slika se odšteje od slike s tehnecijevim [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] sestamibijem, patološko hiperfunkcionalno obščitnično tkivo pa po odštevanju ostane vidno. Če se uporablja natrijev jodid [^{123}I] se peroralno daje od 10 MBq do 20 MBq. Štiri ure po dajanju je mogoče pridobiti slike vratu in prsnega koša. Po pridobitvi slike z natrijevim jodidom [^{123}I] se injicira od 200 MBq do 700 MBq tehnecijevega [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] sestamibija, slike pa se pridobijo 10 minut po injiciranju, z dvojnimi zajemom z 2 vrhovoma gama-energije (140 keV za tehnecij [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] in 159 keV za jod [^{123}I]). Če se uporablja natrijev pertehnetat [$^{99\text{m}}\text{Tc}$], se injicira 40–150 MBq, slike vratu in prsnega koša pa se pridobijo 30 minut kasneje. Nato se injicira od 200 MBq do 700 MBq tehnecijevega [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] sestamibija, drugi zajem slik pa se izvede 10 minut kasneje.

Če se uporablja tehnika v dveh fazah, se injicira od 400 MBq do 700 MBq tehnecijevega [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] sestamibija, prva slika vratu in medpljučja pa se pridobi 10 minut kasneje. Po obdobju izpiranja od 1 ure do 2 uri se ponovno izvede slikanje vratu in medpljučja.

Planarne slike je mogoče dopolniti z zgodnjo in zakasnjeno SPECT ali SPECT/CT.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Pri preiskavah z miokardno scintigrafijo pod obremenitvijo je treba upoštevati splošne kontraindikacije, povezane z uvedbo ergometričnega ali farmakološkega stresa.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Potencial za preobčutljivostne ali anafilaktične reakcije

Če se pojavijo preobčutljivostne ali anafilaktične reakcije, je treba takoj prekiniti dajanje zdravila in po potrebi uvesti intravensko zdravljenje. Potrebna zdravila in oprema, kot sta endotrahealni tubus in ventilator, morajo biti takoj na voljo, da je mogoče v nujnem primeru takoj ukrepati.

Individualna utemeljitev razmerja med koristmi in tveganji

Pri vsakem bolniku mora biti izpostavljenost sevanju upravičena s predvideno koristjo. V vsakem primeru uporabite najmanjšo aktivnost, pri kateri je še mogoče pridobiti potrebne informacije za diagnostiko.

Okvara ledvic ali jeter

Pri teh bolnikih je treba skrbno razmisliti o razmerju med koristmi in tveganji, saj je pri njih možna večja izpostavljenost sevanju (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Treba je skrbno razmisliti o indikaciji, saj je učinkovni odmerek na MBq večji kot pri odraslih (glejte poglavje 11).

Priprava bolnika

Bolnik mora biti pred začetkom preiskave dobro hidriran in treba ga je spodbujati, da v prvih urah po preiskavi čim večkrat odvaja vodo, da se s tem zmanjša sevanje.

Slikanje srca

Če je mogoče, naj se bolniki pred preiskavo postijo vsaj štiri ure. Priporočljivo je, da bolniki po vsaki injekciji pred slikanjem zaužijejo lahek masten obrok ali spijejo kozarec ali dva mleka. To bo spodbudilo hitro hepatobiliarno izločanje tehnecijevega [^{99m}Tc] sestamibija, kar bo zmanjšalo aktivnost jeter na sliki.

Interpretacija slik s tehnecijevim [^{99m}Tc] sestamibijem

Interpretacija scintimamografije

S scintimamografijo morda ne bodo zaznane vse manjše lezije na dojkah do premera 1 cm, saj je občutljivost tehnecijevega [^{99m}Tc] sestamibija za odkrivanje teh lezij nizka. Negativen rezultat pregleda ne izključuje raka dojke, še posebej pri tako majhni leziji.

Po postopku

V prvih 24 urah po injiciranju je treba omejiti bližnji stik z dojenčki in nosečnicami.

Specifična opozorila

Pri preiskavah z miokardno scintigrafijo pod obremenitvijo je treba upoštevati splošne kontraindikacije in previdnostne ukrepe, povezane z uvedbo ergometričnega ali farmakološkega stresa.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«. Odvisno od časa, ko daste injekcijo, lahko količina natrija, ki jo dajete bolniku, v nekaterih primerih presega 1 mmol (23,8 mg v primeru volumna za označevanje 5 ml). To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z majhnim vnosom natrija.

Za previdnostne ukrepe v zvezi z okoljsko nevarnostjo glejte poglavje 6.6.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki vplivajo na delovanje miokarda in/ali pretok krvi, lahko povzročijo lažno negativne rezultate pri diagnozi boleznih koronarnih arterij. Še zlasti beta-blokatorji in antagonisti kalcija zmanjšujejo porabo kisika in s tem vplivajo tudi na perfuzijo, beta-blokatorji pa zavirajo zvečanje srčnega utripa in krvnega tlaka pod stresom. Zato je treba upoštevati sočasno zdravilo, ko se tolmačijo rezultati scintigrafske preiskave. Treba je slediti priporočilom iz veljavnih smernic za ergometrične ali farmakološke obremenitvene preiskave.

Če se za slikanje preveč delujočega tkiva občitnic uporablja tehnika odštevanja, je verjetno, da bo nedavna uporaba radioloških kontrastnih sredstev, ki vsebujejo jod, zdravil za zdravljenje hipertiroze ali hipotiroze ali tudi nekaterih drugih zdravil zmanjšala kakovost slik ščitnice in celo onemogočila odštevanje. Za popoln seznam zdravil z morebitnim medsebojnim delovanjem glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za natrijev jodid [^{123}I] ali natrijev pertehnetat [$^{99\text{m}}\text{Tc}$].

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli samo pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Kadar se namerava uporabiti radiofarmak pri ženski v rodni dobi, je pomembno, da se ugotovi, ali je noseča. Za vsako žensko, ki ji je izostala menstruacija, je treba predpostaviti, da je noseča, dokler ni dokazano, da ni. V primeru dvomov glede morebitne nosečnosti (če je ženski izostala menstruacija, če ima zelo neredno menstruacijo itd.), je treba bolnici ponuditi druge možne tehnike, pri katerih se ne uporablja ionizirajoče sevanje, če so na voljo.

Nosečnost

Pri postopkih z radionuklidi, ki se izvajajo pri nosečnicah, odmerik sevanja prejme tudi plod. Zato se med nosečnostjo izvaja samo nujne preiskave, kjer predvidena korist močno presega tveganje, ki sta mu izpostavljena mati in plod.

Dojenje

Preden daste radiofarmake doječi materi, je treba razmisliti o možnosti, da se dajanje radionuklida odloži do takrat, ko mati preneha dojiti, in o tem, kateri radiofarmaki so najprimernejša izbira, pri čemer upoštevajte izločanje aktivnosti v materino mleko. Če ocenite, da je dajanje potrebno, je treba dojenje prekiniti za 24 ur po dajanju ter mleko izčrpati in zavreči.

V prvih 24 urah po injiciranju je treba omejiti bližnji stik z dojenčki.

Plodnost

Študij plodnosti niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Medimibi nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Naslednja preglednica prikazuje, kako so opredeljene pogostnosti v tem poglavju:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)
Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Zelo redki ($< 1/10\ 000$)
Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni imunskega sistema

Redki: Hude preobčutljivostne reakcije, kot so dispneja, hipotenzija, bradikardija, astenija in bruhanje (običajno v dveh urah po dajanju), angioedem. Druge preobčutljivostne reakcije (alergijske kožne in sluznične reakcije z eksantemom (srbenje, koprivnica, oteklina), vazodilatacija).

Zelo redki: Pri bolnikih s predispozicijami so opisali tudi druge preobčutljivostne reakcije.

Bolezni živčevja

Občasni: glavobol.

Redki: napadi s krči (kmalu po dajanju), sinkopa.

Srčne bolezni

Občasni: bolečina v prsih/angina pectoris, nenormalen EKG.

Redki: aritmija.

Bolezni prebavil

Občasni: navzea.

Redki: bolečine v trebuhu.

Bolezni kože in podkožja

redki: lokalne reakcije na mestu injiciranja, hipostezija in parestezija, rdečica.

Neznana pogostnost: multififormni eritem.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: Takoj po injiciranju se lahko zazna kovinski ali grenak okus, delno v kombinaciji s suhimi usti in spremembo občutka za vonj.

Redki: zvišana telesna temperatura, utrujenost, omotica, prehodne bolečine, podobne artritisu, dispepsija.

Druge bolezni

Izpostavljenost ionizirajočemu sevanju je povezana z nastankom raka in potencialom za razvoj dednih okvar. Ker je pri uporabi največje priporočene aktivnosti 2000 MBq (500 MBq v mirovanju in 1500 MBq pod obremenitvijo) učinkovit odmerik pri enodnevem protokolu 16,4 mSv, je pričakovana verjetnost za pojav teh neželenih učinkov majhna.

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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru dajanja prevelikega odmerka sevanja pri tehnečijevev $[^{99m}\text{Tc}]$ sestamibiju je treba zmanjšati odmerke, absorbiran v bolnikovem telesu, tako da zvečate izločanje radionuklida iz telesa s pogostim odvajanjem urina in blata, če je to mogoče. Lahko je koristno, če ocenite efektivni odmerek, ki je bil uporabljen.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: radiodiagnostiki, radiodiagnostiki za ugotavljanje bolezni srca in ožilja, $[^{99m}\text{Tc}]$ tehnečij-sestamibi, ATC oznaka: V09GA01.

Farmakodinamični učinki

Zdi se, da raztopina tehnečijevega $[^{99m}\text{Tc}]$ sestamibija ni farmakodinamično aktivna pri kemičnih koncentracijah, ki se uporabljajo za diagnostične preiskave.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po rekonstituciji z raztopino natrijevega pertehnetata $[^{99m}\text{Tc}]$ nastane naslednji kompleks tehnečijevega $[^{99m}\text{Tc}]$ sestamibija:

$[^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$ Kjer je: MIBI = 2-metoksiizobutilizonitril

Biološka porazdelitev

Tehnečijev $[^{99m}\text{Tc}]$ sestamibi v krvi se hitro porazdeli v tkivo: 5 minut po injiciranju ostane v krvi le še približno 8 % injiciranega odmerka. Pri fiziološki distribuciji je mogoče v živih organizmih opaziti očitno koncentracijo tehnečijevega $[^{99m}\text{Tc}]$ sestamibija v več organih. Normalen privzem označevalcev je mogoče opaziti zlasti v žlezah slinavkah, ščitnici, miokardu, jetrih, žolčniku, tankem in debelem črevesu, ledvicah, sečnem mehurju, horoidnem pletežu in skeletnih mišicah, občasno tudi v bradavicah. Blag homogen privzem v dojki ali pazduhi je normalen.

Perfuzijska scintigrafija miokarda

Tehnečijev $[^{99m}\text{Tc}]$ sestamibi je kationski kompleks, ki pasivno difundira skozi kapilarno in celično membrano. V celici je lokaliziran v mitohondrijih, kjer se ujame, njegovo zadržanje pa je odvisno od nepoškodovanih mitohondrijev, kar odraža viabilne miocite. Po intravenskem injiciranju se razporedi znotraj miokarda glede na miokardno perfuzijo in viabilnost. Privzem v miokardu, ki je odvisen od koronarnega pretoka, znaša 1,5 % injiciranega odmerka pri obremenitvi in 1,2 % injiciranega odmerka v mirovanju. Nepopravljivo poškodovane celice pa ne prevzamejo tehnečijevega $[^{99m}\text{Tc}]$ sestamibija. Hipoksija zmanjša raven ekstrakcije v miokardu. Redistribucije je zelo malo, zato so potrebne ločene injekcije za preiskavo pri obremenitvi in v mirovanju.

Scintimamografija

Privzem tehnečijevega $[^{99m}\text{Tc}]$ sestamibija v tkivu je v glavnem odvisen od vaskularizacije, ki je v tumorskem tkivu običajno povečana. Tehnečijev $[^{99m}\text{Tc}]$ sestamibi se kopiči v različnih neoplazmah, najbolj izrazito v mitohondrijih. Njegov privzem je povezan z zvečanim energijsko odvisnim metabolizmom in proliferacijo celic. Njegovo kopičenje v celicah se zmanjša, ko so preveč izraženi proteini odpornosti na več zdravil.

Slikanje preveč delujočega tkiva občitnic

Tehnecijev [^{99m}Tc] sestamibi se lokalizira tako v tkivu občitnice kot tudi v delujočem tkivu ščitnice, vendar se običajno hitreje izpere iz normalnega tkiva ščitnice kot iz nenormalnega tkiva občitnice.

Izločanje

Izločanje tehnecijevega [^{99m}Tc] sestamibija večinoma poteka prek ledvic in hepatobiliarnega sistema. Aktivnost tehnecijevega [^{99m}Tc] sestamibija iz žolčnika se pojavi v črevesju eno uro po injiciranju. Približno 27 % injiciranega odmerka se izloči prek ledvic po 24 urah, približno 33 % injiciranega odmerka pa se izloči v blato v 48 urah. Farmakokinetike pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso karakterizirali.

Razpolovni čas

Biološki razpolovni čas tehnecijevega [^{99m}Tc] sestamibija v miokardu je približno 7 ur v mirovanju in ob obremenitvi. Efektivni razpolovni čas (ki vključuje biološki in fizikalni razpolovni čas) je približno 3 ure v srcu in približno 30 minut v jetrih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah akutne intravenske toksičnosti na miših, podganah in psih je najnižji odmerek rekonstituiranega kompleta, ki je povzročil kakršen koli pogin, znašal 7 mg/kg (izraženo kot vsebnost $[\text{Cu}(\text{MIBI})_4]\text{BF}_4$) pri samicah podgan. To ustreza 500-kratniku največjega odmerka pri človeku (MHD – maximal human dose) 0,014 mg/kg pri odraslih (70 kg). Pri rekonstituiranih odmerkih kompleta velikosti 0,42 mg/kg (30-kratnik MHD) pri podganah ali 0,07 mg/kg (5-kratnik MHD) pri psih, nobena od živali ni pokazala učinkov, povezanih z zdravljenjem, v času 28 dni. Pri ponavljajočem se odmerjanju so se prvi simptomi toksičnosti pojavili med dajanjem 150-kratnika dnevnega odmerka v obdobju 28 dni.

Aplikacija z ekstravazacijo pri živalih je pokazala akutno vnetje z edemom in krvavitvami na mestu injiciranja.

Študij vpliva na sposobnost razmnoževanja niso izvedli.

$[\text{Cu}(\text{MIBI})_4]\text{BF}_4$ na testih Ames, CHO/HPRT in izmenjave sestrskih kromatid ni pokazal genotoksičnega delovanja. Pri citotoksičnih koncentracijah so opazili zvečanje kromosomskih aberacij v *in vitro* preskusu s človeškimi limfociti. V *in vivo* testu mikronukleusov pri miših pri odmerku 9 mg/kg niso opazili genotoksičnega delovanja.

Študije za oceno kancerogenega potenciala kompleta za pripravo radiofarmaka niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

kositrov(II) klorid dihidrat
tetranatrijev pirofosfat dekahidrat
L-cisteinijev klorid monohidrat
glicin
natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Po radiooznačevanju: 8 ur. Po radiooznačevanju shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja zdravila po radiooznačevanju glejte poglavje 6.3.

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

8-ml brezbarvne vialo iz stekla tipa I iz borosilikatnega stekla, zaprte z zamaškom iz klorobutilne gume in plastično-aluminijastimi pokrovčki (pokrovčki iz polipropilena in aluminija) z navzgor zavihanim robom.

Velikosti pakiranja:

1 pakiranje vsebuje 6 vial.

Bolnišnična pakiranja:

2 povezani pakiranja po 6 vial

4 povezana pakiranja po 6 vial

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošna opozorila

Radiofarmake sme sprejeti, uporabljati in dajati izključno pooblaščenim osebje v namenskih kliničnih okoljih. Njihov sprejem, shranjevanje, uporabo, prenos in odstranjevanje urejajo predpisi in/ali ustrezne licence pristojnih uradnih organizacij.

Radiofarmake je treba pripraviti na način, ki izpolnjuje tako radiološke varnostne zahteve kot tudi farmacevtske kakovostne zahteve. Treba je uporabljati primerne aseptične varnostne ukrepe.

Vsebina vialo je namenjena izključno za uporabo pri pripravi tehnecejevega [^{99m}Tc] sestamibija in se je ne sme dati bolniku neposredno brez izvedbe postopka priprave.

Za navodila glede takojšnje priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 12.

Če je celovitost vialo kadar koli med pripravo zdravila okrnjena, je ne smete uporabiti.

Postopke dajanja zdravila je treba izvajati tako, da se kar najbolj zmanjša tveganje za kontaminacijo zdravila in obsevanje radioloških inženirjev. Obvezna je uporaba zaščite pred sevanjem.

Vsebina kompleta pred pripravo ni radioaktivna. Po dodajanju natrijevega pertehnetata [^{99m}Tc] pa je treba uporabljati ustrezno zaščito pred sevanjem končne pripravke.

Dajanje radiofarmakov povzroča tveganje za druge osebe zaradi zunanjega sevanja ali kontaminacije zaradi razlitja urina, bruhanja ali katere koli druge biološke tekočine. Zato je treba upoštevati varnostne ukrepe za zaščito 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

RADIOPHARMACY Laboratórium Kft.
2040 Budaörs, Gyár u. 2.
Madžarska
Tel.: +36-23-886-950
Faks: +36-23-886-955
info@radiopharmacylab.hu

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

H/25/03200/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21.5.2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19.3.2024

11. DOZIMetriJA

Tehnecij [^{99m}Tc] se generira s pomočjo generatorja [$^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$] in razpada z emisijo sevanja gama s povprečno energijo 140 keV in razpolovnim časom 6,02 ure v tehnecij [^{99}Tc], ki ga je zaradi dolgega razpolovnega časa $2,13 \times 10^5$ let mogoče obravnavati kot kvazi stabilnega.

Spodaj navedeni podatki so iz ICRP 80 in so izračunani v skladu z naslednjimi predpostavkami. Po intravenskem injiciranju se snov hitro izloči iz krvi in se večinoma privzame v mišičnih tkivih (vključno s srcem), jetrih in ledvicah, manjša količina pa v žlezah slinavkah in ščitnici. Ko se snov injicira v kombinaciji s stresnim testom, pride do znatnega povečanja privzema v srcu in skeletnih mišicah, s posledično manjšim privzemom v vseh drugih organih in tkivih. Snov se izloča preko jeter in ledvic v razmerju 75 % oziroma 25 %.

Absorbirani odmerek na enoto dovedene aktivnosti (mGy/MBq) (subjekt v mirovanju)

Organ	Odrasli	15 let	10 let	5 let	1 leto
Nadledvične žleze	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Sečni 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
Dojke	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
Debelo črevo	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
Jajčniki	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Trebušna slinavka	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Rdeči 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
Efektivni odmerek (mSv/MBq)	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Absorbirani odmerek na enoto dovedene aktivnosti (mGy/MBq) (obremenitev)

Organ	Odrasli	15 let	10 let	5 let	1 leto
Nadledvične žleze	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Sečni 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
Dojke	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
Debelo črevo	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
Rdeči 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
Efektivni odmerek (mSv/MBq)	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

Efektivni odmerek je bil izračunan glede na pogostost uriniranja vsake 3,5 ure pri odraslih.

Slikanje srca

Efektivni odmerek zaradi uporabe največje priporočene aktivnosti 2000 MBq tehnečijevega [^{99m}Tc] sestamibija pri odrasli osebi s telesno maso 70 kg znaša približno 16,4 mSv, če se izvede enodnevni protokol z dajanjem 500 MBq v mirovanju in 1500 MBq med obremenitev.

Pri tej aplicirani aktivnosti 2000 MBq je tipičan odmerek sevanja za ciljni organ srce 14 mGy, tipični odmerki sevanja za kritične organe žolčnik, ledvice in zgornji del debelega črevesa pa 69, 57 oziroma 46,5 mGy.

Efektivni odmerek zaradi uporabe največje priporočene aktivnosti 1800 MBq (900 MBq v mirovanju in 900 MBq med obremenitev) tehnečijevega [^{99m}Tc] sestamibija za dvodnevni protokol za odraslo osebo s telesno maso 70 kg znaša približno 15,2 mSv.

Pri tej aplicirani aktivnosti 1800 MBq je tipičan odmerek sevanja za ciljni organ srce 12,2 mGy, tipični odmerki sevanja za kritične organe žolčnik, ledvice in zgornji del debelega črevesa pa 64,8 55,8 oziroma 44,1 mGy.

Scintimamografija

Efektivni odmerek zaradi uporabe največje priporočene aktivnosti 1000 MBq tehnečijevega [^{99m}Tc] sestamibija za odraslo osebo s telesno maso 70 kg znaša približno 9 mSv.

Pri tej aplicirani aktivnosti 1000 MBq je tipičen odmerek sevanja na ciljni organ dojko 3,8 mGy, tipični odmerki sevanja za kritične organe žolčnik, ledvice in zgornjih del debelega črevesa pa so 39, 36 oziroma 27 mGy.

Slikanje obščitnic

Efektivni odmerek zaradi uporabe največje priporočene aktivnosti 700 MBq tehnečijevega [^{99m}Tc] sestamibija za odraslo osebo s telesno maso 70 kg znaša približno 6,3 mSv.

Pri tej aplicirani aktivnosti 700 MBq je tipični odmerek sevanja na ciljni organi ščitnici 3,7 mGy, tipični odmerki sevanja za kritične organe žolčnik, ledvice in zgornji del debelega črevesa pa so 27,3, 25,2 oziroma 18,9 mGy.

12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

Odvzem iz vial je treba izvesti v aseptičnih pogojih. Vial ne smemo odpreti, dokler ni opravljena dezinfekcija zamaška, nato je treba raztopino izvleči skozi zamašek, in sicer z enoodmerno injekcijsko brizgo, na katero sta nameščeni ustrezna zaščita pred sevanjem in sterilna injekcijska igla za enkratno uporabo, ali pa z odobrenim samodejnim sistemom za apliciranje. Če je viala poškodovana, zdravila ne smete uporabljati.

Navodila za pripravo tehnečijevega [^{99m}Tc] sestamibija

Tehnečijev [^{99m}Tc] sestamibi je treba uporabiti v osmih (8) urah po rekonstituciji. Viala se rekonstituira z največ 15 GBq sterilnega natrijevega pertehnetata Tc-99m brez oksidanta. Kot pri vseh zdravilih, če je celovitost vial kadar koli med proizvodnjo zdravila ogrožena, je ne smete uporabiti.

Oznaka kompleta naj bo izdelana v skladu z metodo A ali metodo B.

Postopek priprave

Navodila za pripravo tehnečijevega Tc-99m sestamibija

Metoda A – postopek vretja:

Priprava tehnecejevega Tc-99m sestamibija iz kompleta zdravila Medimibi 0,5 mg se izvede v skladu z naslednjim aseptičnim postopkom:

1. Med postopkom priprave je treba nositi vodoodporne rokavice. Odstranite plastični disk z viala kompleta zdravila Medimibi 0,5 mg in obrišite vrh zapirala viala z alkoholom, da razkužite površino.
2. Postavite vialo v primerno radiacijsko zaščito, ustrezno označeno z datumom, časom priprave, volumnom in aktivnostjo.
3. S sterilno zaščiteno injekcijsko brizgo aseptično odvzemite sterilno, nepirogeno raztopino natrijevega pertehnetata Tc-99m (največ 15 GBq) brez aditivov, in sicer v volumnu približno 1 ml do 5 ml.
4. Aseptično dodajte raztopino natrijevega pertehnetata Tc-99m v vialo v svinčeni zaščiti. Brez umikanja igle odstranite enako količino zraka iz viala, da ohranite atmosferski tlak v viali.
5. Močno pretresite s približno 5-10 hitrimi gibi navzgor in navzdol.
6. Odstranite vialo iz svinčene zaščite in jo postavite **pokonci** v ustrezno zaščiteno in zaprto kopel z vrelo vodo, tako da viala visi nad dnom kopeli, in pustite vreti 10 minut. Kopel mora biti zaščitena. Časovni interval 10 minut se začne odšteti, takoj ko voda **ponovno zavre**.
7. **Opomba:** Viala **mora** ostati v pokončnem položaju med korakom vrenja. Uporabite vodno kopel, v kateri bo zamašek nad nivojem vode.
8. Odstranite zaščiteno vialo iz vodne kopeli in petnajst minut počakajte, da se ohladi.
9. Pred dajanjem vizualno preglejte glede prisotnosti delcev in sprememb barve.
10. Aseptično odvzemite material z uporabo sterilne zaščitene injekcijske brizge. Uporabite v osmih (8) urah po pripravi.
11. Radiokemično čistoto je treba pred uporabo pri bolniku preveriti v skladu z metodo radio-TLC ali metodo ekstrakcije z organskim topilom, kot je podrobneje opisano spodaj.
OPOMBA: Potencial za razpoke in znatno kontaminacijo obstaja vedno, kadar se segrevajo viala, ki vsebujejo radioaktiven material.

Metoda »B« – postopek suhega segrevanja:

Priprava tehnecejevega Tc-99m sestamibija iz kompleta zdravila Medimibi 0,5 mg se izvede v skladu z naslednjim aseptičnim postopkom:

1. Med pripravo je treba nositi vodoodporne rokavice. Odstranite plastični odvihljivi disk z viala kompleta zdravila Medimibi 0,5 mg in obrišite vrh zapirala viala z razkužilnim robčkom, da razkužite površino.
2. Postavite vialo v primerno radiacijsko zaščito, ustrezno označeno z datumom, časom priprave, volumnom in aktivnostjo.
3. S sterilno zaščiteno brizgo aseptično odvzemite sterilno, nepirogeno raztopino natrijevega pertehnetata Tc-99m brez dodatkov (največ 15 GBq) v volumnu od 1 ml do 5 ml.
4. Aseptično dodajte raztopino natrijevega pertehnetata Tc-99m v vialo v svinčeni zaščiti. Brez umikanja igle odstranite enako količino zraka iz viala, da ohranite atmosferski tlak v viali.

5. Močno pretresite, pri čemer naredite približno 5 do 10 hitrih gibov navzgor in navzdol.
6. Namestite vialo v suhe grelne bloke. Medtem ko rahlo pritiskate navzdol, se prepričajte, da se viala trdno prilega v blok za vzorec.
7. Pritisnite gumb, da zaženete program gretja. Po 10 minutah vrenja vstavite vialo v zaščito za vialo in pustite, da se ohladi na sobno temperaturo.
8. Pred dajanjem vizualno pregledajte z uporabo svinčenih očal glede prisotnosti delcev in sprememb barve.
9. Aseptično izvlecite vse odmerke s sterilno zaščiteno injekcijsko brizgo. Uporabite v 8 urah po pripravi.
10. Radiokemično čistoto je treba pred uporabo pri bolniku preveriti v skladu z metodo radio-TLC ali metodo ekstrakcije z organskim topilom, kot je podrobneje opisano spodaj.
11. Po rekonstituciji shranjujte označeno zdravilo Medimibi 0,5 mg pri temperaturi do 25 °C, zaščiteno pred svetlobo.

Opomba: Ne uporabite materiala, če je radiokemična čistota manjša od 94 %.

Po rekonstituciji vsebnik in vso neuporabljeno vsebino odstranite v skladu z lokalnimi predpisi glede radioaktivnih materialov.

Kontrola kakovosti

Radio-TLC metoda za kvantifikacijo tehnečijevega Tc-99m sestamibija

1. Materiali

- 1.1. Plošča iz aluminijevega oksida »Baker-Flex«, št. 1 B-F, vnaprej narezana na 2,5 cm × 7,5 cm.
- 1.2. Etanol > 95-odstotni.
- 1.3. Capintec ali enakovreden instrument za merjenje radioaktivnosti v območju od 0,01 MBq do 15 GBq. Vrednost resolucije je 0,001 MBq.
- 1.4. 1-ml injekcijska brizga z iglo velikosti 22-26 G.
- 1.5. Majhna posoda za razvijanje s pokrovom (zadošča 100-ml čaša, prekrita z materialom Parafilm®).

2. Postopek

- 2.1. V razvijalno posodo (čašo) nalijte dovolj etanola, da bo globina topila znašala 3-4 mm. Pokrijte posodo (čašo) z materialom Parafilm® in počakajte približno 10 minut, da doseže ravnovesje.
- 2.2. Nanesite 1 kapljico etanola z uporabo 1-ml injekcijske brizge z iglo velikosti 22-26 G na ploščo TLC z aluminijevim oksidom, 1,5 cm od spodnjega roba. Ne dovolite, da se mesto nanosa posuši.
- 2.3. Nanesite 1 kapljico raztopine iz kompleta na mesto, kamor ste nanesli etanol. Posušite mesto nanosa. Ne segrevajte!
- 2.4. Razvijte ploščico na razdalji 5,0 cm od mesta nanosa.
- 2.5. Odrežite trak 4,0 cm od spodnjega roba in izmerite vsak kos v svojem kalibratorju odmerkov.
- 2.6. Izračunajte % radiokemične čistote kot:

$$\% \text{ Tc-99m sestamibija} = (\text{aktivnost zgornjega dela}) / (\text{aktivnost obeh kosov}) \times 100.$$
- 2.7. % Tc-99m sestamibija mora biti > 94 %, sicer je treba pripravek zavreči.

II. Metoda ekstrakcije z organskim topilom

Materiali in oprema

1. raztopina natrijevega klorida
2. kloroform
3. vortex-mešalnik
4. Capintec ali enakovreden instrument za merjenje radioaktivnosti v območju od 0,01 MBq do 15 GBq. Vrednost resolucije je 0,001 MBq.

Postopek

1. Dodajte 0,1 ml označene spojine v vialo, ki vsebuje 3 ml kloroforma in 2,9 ml fiziološke raztopine.
2. Zaprite vialo, mešajte na vortex-mešalniku 1 minuto, nato počakajte na ločitev faz (1-2 minuti).
3. Prenesite zgornji sloj (fiziološko raztopino) v drugo vialo in izmerite aktivnost vsake od obeh faz (viala s fiziološko raztopino in viala s kloroformom) posebej v kalibratorju odmerkov. Lipofilni Tc-99m-MIBI je v kloroformni frakciji, kontaminanti pa so v sloju fiziološke raztopine.
4. Izračun

Izračunajte odstotek ^{99m}Tc -Medimibi:

$$\% \text{ lipofilnega } ^{99m}\text{Tc-Medimibi} = \frac{\text{Aktivnost kloroformne frakcije}}{\text{Skupna aktivnost obeh frakcij}} \times 100$$

Odstotek radiokemične čistote ne sme biti manjši od 94% v 8 urah.