

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Technescan Sestamibi 1 mg kit pro přípravu radiofarmaka

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 mg cuprotetramibi tetrafluoroboras ([Tetrakis(2-methoxy-2-methylpropyl-1 isokyanid)Cu(I)] tetrafluoroboras). Radionuklid není součástí kitu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Kit pro přípravu radiofarmaka.

Bílé až téměř bílé pelety nebo prášek.

Rekonstituuje se roztokem technecistanu-(^{99m}Tc) sodného na injekci.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům. Je indikován pro dospělé. Pro pediatrickou populaci viz bod 4.2.

Po radioaktivním značení roztokem technecistanu-(^{99m}Tc) sodného je získaný roztok technecium-(^{99m}Tc) sestamibi indikován pro:

- scintigrafii perfuze myokardu pro detekci a lokalizaci onemocnění koronárních artérií (angina pectoris a infarkt myokardu).
- celkové stanovení funkce srdeční komory technika prvního průchodu pro stanovení ejekční frakce a/nebo vyšetření EKG s hradlováním SPECT pro stanovení ejekční frakce objemu levé komory a regionální pohyblivosti srdeční stěn.
- scintimamografii k detekci suspektní rakoviny prsu u pacientek s mamogramy, které jsou neprůkazné, neadekvátní nebo nejednoznačné
- lokalizaci hyperfunkční parathyreoidní tkáně u pacientů s opakovaným nebo přetrvávajícím onemocněním jak primárního, tak sekundárního hyperparathyreoidismu a u pacientů s primárním hyperparathyreoidismem, u kterých je naplánovaná iniciální operace parathyreoidních žláz.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a starší populace

Dávkování se může lišit v závislosti na charakteristikách gama kamery a způsobu provádění rekonstituce. Aplikace vyšších aktivit, než jsou místní hodnoty DRL (Diagnostic Reference Levels, diagnostické referenční úrovně), musí být odůvodněny.

Doporučené rozmezí aktivity pro intravenózní podání dospělému pacientovi o průměrné hmotnosti (70 kg) je pro:

Diagnózu snížené koronární perfuze a infarktu myokardu

400 – 900 MBq

Doporučené rozmezí aktivity pro diagnózu ischemické choroby srdeční podle doporučených postupů EU je

- dvoudenní protokol: 600 – 900 MBq/vyšetření
- jednodenní protokol: 400 – 500 MBq pro první injekci, pro druhou injekci třikrát více.

Pro jednodenní protokol nemá být celkem aplikováno více než 2 000 MBq a pro dvoudenní protokol ne více než celkem 1 800 MBq. U jednodenního protokolu se mají tyto dvě injekce (při zátěži a v klidu) podávat nejméně po dvou hodinách, mohou však být podány v libovolném pořadí. Po injekci při zátěži se má (pokud je to možné) pokračovat ve cvičení ještě 1 minutu.

Pro diagnózu infarktu myokardu obvykle dostačuje jedna injekce v klidu.

Diagnóza ischemické choroby srdeční vyžaduje dvě injekce (při zátěži a v klidu), aby se rozlišila přechodná snížená myokardiální resorpce od trvalé.

Celkové stanovení funkce srdeční komory

600 - 800 MBq podáváno jako bolus.

Scintimamografie

700 - 1 000 MBq podáváno jako bolus obvykle do opačné paže, než se nachází léze.

Lokalizace hyperfunkční parathyreoidní tkáně

200 - 700 MBq podáváno jako bolus. Za normálních podmínek je aktivita mezi 500 - 700 MBq.

Dávkování se může lišit v závislosti na charakteristikách gama kamery a způsobu provádění rekonstituce.

Aplikace vyšších aktivit, než jsou místní hodnoty DRL (Diagnostic Reference Levels, diagnostické referenční úrovně), musí být odůvodněny.

Porucha funkce ledvin

Aplikovanou aktivitu je třeba pečlivě zvážit, protože u těchto pacientů může dojít k vyšší radiační expozici.

Porucha funkce jater

Při určování aktivity k aplikaci pacientům se sníženou funkcí jater je třeba obecně zachovat opatrnost a začínat obvykle u spodní hranice dávkovacího rozmezí.

Pediatrická populace

Podle klinických potřeb a vyhodnocení poměru rizika/přínosu je třeba pečlivě zvážit použití u dětí a dospívajících. Aktivity aplikované u dětí a dospívajících je možné vypočítat podle doporučení v kartě pediatrického dávkování společnosti European Association of Nuclear Medicine (EANM). Aktivitu aplikovanou u dětí a dospívajících je možné vypočítat vynásobením základní aktivity (pro účely výpočtu) s koeficientem násobení závislého na tělesné hmotnosti, který je uveden v tabulce níže.

Aplikovaná dávka A [MBq] = Základní aktivita × Koeficient

Základní aktivita je pro účely vyhledávání karcinomu 63 MBq. Pro zobrazování srdce je minimální základní aktivita 42 MBq a maximální základní aktivita 63 MBq pro dvoudenní protokol skenu srdce jak v klidu, tak při zátěži. Při jednodenním protokolu zobrazování srdce je základní aktivita 28 MBq v klidu a 84 MBq při zátěži. Minimální aktivita pro jakékoli zobrazovací vyšetření je 80 MBq.

| Tělesná hmotnost [kg] | Koeficient | Tělesná hmotnost [kg] | Koeficient | Tělesná hmotnost [kg] | Koeficient |
|------------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|
| 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 |

Způsob podání

Intravenózní podání.

Z důvodu nebezpečí poškození tkáně je třeba striktně vyloučit podání extravazální injekce tohoto radioaktivního přípravku.

Pro vícedávkové použití.

Opatření, které je třeba učinit před manipulací a podáním přípravku

Tento přípravek je třeba před podáním pacientovi rekonstituovat. Pokyny k přípravě a kontrole radiochemické čistoty přípravku před podáním viz bod 12.

Příprava pacienta viz bod 4.4.

Snímání obrazu

Zobrazování srdce

Zobrazování má začít asi 30 - 60 minut po podání injekce, aby byla umožněna hepatobiliární clearance. Delší odstup může být vyžadován pro snímky v klidu a při farmakologické zátěži výhradně podáním vazodilatátorů z důvodu rizika vyšší subdiafragmatické aktivity technecia (^{99m}Tc). Neexistuje důkaz významných změn radiofarmaka v myokardu, proto je možné zobrazování až do 6 hodin po podání injekce. Test může být prováděn v jedno- nebo dvoudenním protokolu.

Má se provádět zejména tomografické zobrazování (SPECT), s nebo bez hradlování EKG.

Scintimamografie

Zobrazování prsu je optimální započít 5 - 10 minut po injekci s pacientkou v poloze na břiše s prsy volně visícími.

Tento přípravek se podává do žíly na ruce, která je kontralaterální k prsu, se suspektní abnormalitou. Pokud je onemocnění bilaterální, injekce se podává ideálně do dorsální žíly na noze.

Konvenční gama kamera

Pacientka má být položena tak, aby visel kontralaterální prs a má být vyhotoveno jeho laterální zobrazení. Ventrální zobrazení na zádech pak lze získat, když má pacientka ruce za hlavou.

Detektor určený pro zobrazování prsu

V případě, že je používán detektor určený pro zobrazování prsu, musí se postupovat podle specifického protokolu pro daný přístroj, aby se dosáhlo nejlepšího možného zobrazení.

Zobrazování příštítných tělísek

Snímání obrazu příštítných tělísek závisí na použitém protokolu. Nejčastěji používaná vyšetření se provádí technikou odečítání nebo technikou dvojího průtoku, které mohou být provedeny společně.

Pro techniku odečítání může být při zobrazení štítné žlázy použit buď jodid sodný (^{123}I), nebo technecistan sodný ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), neboť tato radiofarmaka jsou zachycena funkční tkání štítné žlázy. Toto zobrazení je odečteno od zobrazení pomocí technecia- ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi a patologická hyperfunkční tkáň příštítných tělísek zůstane po odečtení viditelná. Pokud se použije jodid sodný (^{123}I), podává se perorálně 10 až 20 MBq. Čtyři hodiny po podání se může provést zobrazení krku a hrudníku. Po snímání obrazu s jodidem sodným (^{123}I) je podáno injekcí 200 - 700 MBq technecia- ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi a obrazy jsou snímány 10 minut po injekci při dvojitým snímání se dvěma píky gama energie: 140 keV pro technecium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) a 159 keV pro jód (^{123}I). Jestliže se použije technecistan sodný ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), je podáno injekcí 40 - 150 MBq a obrazy krku a hrudníku jsou snímány o 30 minut později. Poté je podáno injekcí 200 - 700 MBq technecia- ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi a druhé snímání obrazů je provedeno o 10 minut později.

Je-li použita technika dvojího průtoku, je podáno injekcí 400 - 700 MBq technecia- ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi a první snímky krku a mediastina se pořizují o 10 minut později. Po období clearance 1 - 2 hodiny, je opět provedeno zobrazení krku a mediastina.

Planární zobrazování může být doplněno brzkým nebo zpožděným zobrazováním SPECT nebo SPECT/CT.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Při scintigrafickém vyšetřování myokardu v podmínkách zátěže je třeba zvažovat celkové kontraindikace spojené s indukci ergometrické nebo farmakologické zátěže.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Potenciál pro hypersenzitivitu nebo anafylaktické reakce

Jestliže se objeví hypersenzitivní nebo anafylaktické reakce, musí se podání léčivého přípravku okamžitě přerušit, a je-li to zapotřebí, musí se začít s intravenózní léčbou. Aby bylo možno v případě nouze okamžitě zasáhnout, je třeba mít k dispozici potřebné léčivé přípravky a vybavení, například endotracheální trubici a ventilátor.

Odůvodnění individuálního přínosu/rizika

Vystavení každého pacienta ionizujícímu záření musí být opodstatněné na základě jeho pravděpodobného přínosu. Aplikovaná aktivita musí být u každého pacienta co nejnižší možná pro dosažení požadovaných diagnostických informací.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Je třeba pečlivě zvážit poměr přínosu a rizika u těchto pacientů, protože může dojít k vyšší radiační expozici (viz bod 4.2.).

Pediatrická populace

Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Je třeba pečlivě zvážit indikaci, neboť efektivní dávka na MBq je vyšší než u dospělých (viz bod 11).

Příprava pacienta

Pacient má být před začátkem vyšetření dobře hydratován a během prvních hodin po vyšetření nabádán k vyprazdňování tak často, jak jen je to možné, aby byla radiace snížena.

Zobrazování srdce

Pokud je to možné, nemá pacient nejméně 4 hodiny před vyšetřením jíst. Doporučuje se, aby pacient po každé injekci a před zobrazováním snědl lehce tučné jídlo nebo vypil 1 nebo 2 sklenice mléka. To vyvolá rychlou hepatobiliární clearance technecia-(^{99m}Tc) sestamibi, což se projeví při zobrazení nižší aktivitou v játrech.

Interpretace zobrazování pomocí přípravku technecium-(^{99m}Tc) sestamibi

Interpretace scintimamografie

Je možné, že scintimamografie neodhalí všechny prsní léze o průměru menším než 1 cm, neboť citlivost technecia-(^{99m}Tc) sestamibi je pro detekci těchto lézí nízká. Negativní vyšetření nevylučuje rakovinu prsu, zejména v případě takové malé léze.

Po proceduře

Je třeba omezit blízký kontakt s malými dětmi a těhotnými ženami po dobu 24 hodin po injekci.

Zvláštní upozornění

Při scintigrafickém vyšetřování myokardu v podmínkách zátěže je třeba zvažovat celkové kontraindikace a bezpečnostní opatření spojená s indukci ergometrické nebo farmakologické zátěže.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v injekční lahvičce, tj. v podstatě je bez sodíku.

Preventivní opatření s ohledem na environmentální rizika, viz bod 6.6.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravky k léčbě srdečních chorob

Přípravky, které ovlivňují činnost myokardu a/nebo krevní oběh, mohou způsobit falešně negativní výsledky v diagnóze ischemické choroby srdeční. Zejména betablokátory a kalcioví antagonisté snižují spotřebu kyslíku, čímž také ovlivňují perfuzi a betablokátory inhibují vzrůst srdeční frekvence a krevního tlaku při zátěži. Z tohoto důvodu je třeba při interpretaci výsledků scintigrafického vyšetření vzít v úvahu současně podávanou léčbu. Je třeba dodržovat doporučení uvedená v příslušných pokynech týkajících se ergometrických nebo farmakologických zátěžových testů.

Inhibitory protonové pumpy

Ukázalo se, že použití inhibitorů protonové pumpy je významně spojeno s absorpcí žaludeční stěnou. Blízkost žaludku k dolní stěně myokardu může vést buď k falešně negativním, nebo falešně pozitivním nálezům, a tedy k nepřesné diagnóze. Mezi podáním inhibitorů protonové pumpy a vyšetřením se doporučuje časový odstup minimálně 3 dny.

Přípravky s obsahem jódu

Pokud je pro zobrazování hyperfunkční parathyreoidní tkáň použita technika odečítání, nedávné použití radiologických kontrastních látek s obsahem jódu, léčivé přípravky používané k léčbě hyper- nebo hypothyreózy nebo některé další léčivé přípravky pravděpodobně sníží kvalitu zobrazení štítné žlázy a dokonce znemožní provést odečtení. Úplný seznam možných interakcí s léčebnými přípravky je uveden v Souhrnu údajů o přípravku pro jodid sodný (¹²³I) nebo technecistan sodný (^{99m}Tc).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Jestliže je zamýšleno podání radioaktivního přípravku ženě ve fertilním věku, je třeba vždy zjistit, zda žena je, či není, těhotná. Každá žena, u které došlo k vynechání menstruace, má být považována za těhotnou, pokud se neprokáže opak. Jestliže jsou o případném těhotenství pochyby (pokud u ženy došlo k vynechání menstruace, pokud je menstruace velmi nepravidelná, atd.) pacientce mají být nabídnuty alternativní techniky (jestliže nějaké existují) bez použití ionizujícího záření.

Těhotenství

Radionuklidové vyšetření uskutečňované u těhotných žen obsahuje radiační dávku pro plod. Z tohoto důvodu se během těhotenství mají provádět pouze nezbytná vyšetření, kdy pravděpodobný přínos výsoce převažuje nad rizikem pro matku a plod.

Kojení

Před podáním radioaktivního přípravku kojící matce je třeba zvážit, možnost odložení podání radionuklidu do doby, kdy matka kojení přeruší, a zdali volba radiofarmaka byla s ohledem na vylučování aktivity do mléka nejvhodnější. Je-li podání považováno za nezbytné, má být kojení na 24 hodin přerušeno a odsáté mléko zlikvidováno.

Je třeba omezit blízký kontakt s malými dětmi po dobu 24 hodin po injekci.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie zaměřené na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Technescan Sestamibi nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce je vyjádřena frekvence nežádoucích účinků v tomto bodě:

| |
|---|
| Velmi časté ($\geq 1/10$) |
| Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) |
| Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) |
| Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) |
| Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) |
| Není známo (z dostupných údajů nelze určit) |

Poruchy imunitního systému:

Vzácné: závažné reakce hypersenzitivity, například dušnost, hypotenze, bradykardie, astenie a zvracení (obvykle během dvou hodin po aplikaci), angioedém. Jiné reakce hypersenzitivity (alergické reakce na kůži a sliznicích s exantémem (pruritus, kopřivka, edém), vazodilatace).
Velmi vzácné: U náchylných pacientů byly popsány další reakce hypersenzitivity.

Poruchy nervového systému:

Méně časté: bolest hlavy

Vzácné: záchvaty (krátce po aplikování), synkopa.

Srdeční poruchy:

Méně časté: bolest na hrudi/angina pectoris, abnormální EKG.

Vzácné: arytmie.

Gastrointestinální poruchy:

Méně časté: nauzea

Vzácné: bolest břicha.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Vzácné: lokální reakce v místě vpichu, hypestézie a parestézie, červenání.

Není známo: Erythema multiforme.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Časté: Bezprostředně po aplikaci injekce je možné pozorovat kovovou nebo hořkou chuť, někdy ve spojení se suchem v ústech a změnu čichu.

Vzácné: horečka, únava, závrať, přechodná bolest podobná artritidě, dyspepsie.

Jiná onemocnění:

Vystavení ionizujícímu záření je spojeno se vznikem rakoviny a možným vývojem dědičných vad.

Jelikož je efektivní dávka podávána při jednodenním protokolu 16,4 mSv, kdy je maximální doporučená aktivita 2 000 MBq (500 v klidu a 1 500 MBq při zátěži), je možno očekávat výskyt těchto nežádoucích účinků jen s nízkou pravděpodobností.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

V případě podání nadměrné radioaktivní dávky přípravku technecium-(^{99m}Tc) sestamibi má být absorbovaná dávka pacientovi snížena, pokud je to možné, zvýšením vylučování radionuklidu z těla častým močením a defekací. Mohl by pomoci odhad efektivní dávky, která byla aplikována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diagnostická radiofarmaka, sloučeniny Technecia (^{99m}Tc), ATC kód: V09GA01.

Farmakodynamické účinky

Při chemických koncentracích používaných pro diagnostické vyšetření se u roztoku technecia-(^{99m}Tc) sestamibi neukázalo, že má farmakodynamický účinek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po rekonstituci roztokem technecistanu (^{99m}Tc) sodného se vytvoří následující komplex technecium-(^{99m}Tc) sestamibi:



Biologická distribuce

Technecium-(^{99m}Tc) sestamibi je z krve rychle distribuován do tkáně: 5 minut po injekci zbývá v oběhu pouze asi 8 % podané dávky. U fyziologické distribuce lze pozorovat zjevnou koncentraci technecia-(^{99m}Tc) sestamibi *in vivo* v několika orgánech. Normální resorpce radiofarmaka je zvláště evidentní ve slinných žlázách, štítné žláze, myokardu, játrech, žlučníku, v tenkém a tlustém střevě, ledvinách, močovém měchýři, choroidním plexu a kosterních svalech, občas v bradavkách. Nepatrná homogenní resorpce v prsu nebo v podpaží je normální.

Scintigrafie perfuze myokardu

Technecium-(^{99m}Tc) sestamibi je kationtový komplex, který pasivně proniká kapilárou a buněčnou membránou. V buňkách se nachází v mitochondriích, kde se zachytí a zadržení je založeno na intaktních mitochondriích odrážejících životaschopné myocyty. Po intravenózní injekci je distribuován v myokardu v závislosti na myokardiální perfuzi a životaschopnosti. Resorpce v myokardu, která závisí na koronárním průtoku, je 1,5 % podané dávky při zátěži a 1,2 % podané dávky v klidu. Nezvratně poškozené buňky však přípravek technecium-(^{99m}Tc) sestamibi nepřijímají. Úroveň extrakce myokardu se snižuje hypoxií. Dochází k velmi malé redistribuci, a proto jsou požadovány samostatné injekce pro vyšetření při zátěži a v klidu.

Scintimamografie

Tkáňová resorpce technecia-(^{99m}Tc) sestamibi závisí především na vaskularizaci, která je obecně v nádorové tkáni vyšší. Technecium-(^{99m}Tc) sestamibi se akumuluje v různých neoplazmatech a nejmarkantněji v mitochondriích. Jeho resorpce souvisí se zvýšením energeticky závislého metabolismu a s buněčnou proliferací. Jeho buněčná akumulace se snižuje, pokud nastane zvýšená exprese proteinů, u nichž došlo k mnohočetné lékové rezistenci.

Zobrazování hyperfunkční tkáně příštítných tělísek

K lokalizaci technecia-(^{99m}Tc) sestamibi dochází jak ve tkáni příštítných tělísek, tak i ve tkáni štítné žlázy, ale obvykle je odstraněno z normální tkáně štítné žlázy rychleji než z abnormální tkáně příštítných tělísek.

Eliminace

K eliminaci technecia-(^{99m}Tc) sestamibi dochází většinou v ledvinách a hepatobiliárním systému. Aktivita technecia-(^{99m}Tc) sestamibi ze žlučníku se objeví ve střevě do jedné hodiny po podání. Asi 27 % podané dávky se vyloučí renální eliminací do 24 hodin a přibližně 33 % podané dávky se vyloučí stolicí do 48 hodin. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla farmakokinetika charakterizována.

Poločas

Biologický poločas technecia-(^{99m}Tc) sestamibi v myokardu je asi 7 hodin v klidu a při zátěži. Efektivní poločas (který zahrnuje poločas biologický a fyzikální) je přibližně 3 hodiny pro srdce a přibližně 30 minut pro játra.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při studiích akutní toxicity po i. v. podání na myších, potkanech a psech byla nejnižší dávka rozředěného kitu Sestamibi, která měla za následek vždy smrt, 7 mg/kg (vyjádřeno jako obsah Cu(MIBI)₄ BF₄) u samic potkanů. To odpovídá 500násobku maximální dávky pro člověka (MHD), která činí 0,014 mg/kg pro dospělé osobu (70 kg). Ani potkani, ani psi nevykazovali účinky související s léčbou při dávkách rozředěného kitu Sestamibi 0,42 mg/kg (30násobek MHD), resp. 0,07 mg/kg (5násobek) po dobu 28 dnů. U opakovaně podávaných dávek se první symptomy toxicity objevily během podání 150násobku denní dávky během 28 dní.

Extravazální aplikace u zvířat způsobila akutní zánět s otokem a krvácením v místě podání.

Studie reprodukční toxicity nebyly prováděny.

Cu (MIBI)₄ BF₄ nevykazoval genotoxickou aktivitu ve zkouškách Ames, CHO/HPRT a výměny sesterského chromatinu. Při cytotoxických koncentracích bylo pozorováno zvýšení chromosomových aberací při zkoušce na lidských lymfomech *in vitro*. Žádná genotoxická aktivita nebyla pozorována při *in vivo* myším mikronukleovém testu v dávce 9 mg/kg.

Studie pro zjištění karcinogenního potenciálu radiofarmaceutického kitu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

dihydrát chloridu cínatého
monohydrát cystein-hydrochloridu
dihydrát natrium-citrátu
mannitol
kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 12.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po radioaktivním značení: 10 hodin. Po radioaktivním značení neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho radioaktivním značení jsou uvedeny v bodě 6.3.

Uchovávání radiofarmak musí být v souladu s místními předpisy o radioaktivním materiálu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml vícedávkové injekční lahvičky z bezbarvého borosilikátového skla typu I (Ph. Eur.) uzavřené chlorbutylovou pryžovou zátkou.

Velikost balení:
5 injekčních lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná upozornění

Radiofarmaka mají být převzata, používána a podávána pouze oprávněnými osobami v určených klinických zařízeních. Jejich příjem, uskladnění, používání, přeprava a likvidace podléhají příslušným předpisům a/nebo licencím příslušné místní organizace.

Radiofarmaka mají být připravena způsobem, který vyhovuje jak podmínkám na radiační bezpečnost, tak farmaceutickým požadavkům na jakost. Mají se dodržovat příslušná aseptická opatření.

Obsah injekčních lahviček je určen pouze pro přípravu technecia- (^{99m}Tc) sestamibi, nikoli pro přímé podání pacientům bez toho, aby prošel předchozí přípravnou procedurou.

Pokyny pro přípravu léčivého přípravku v čase potřeby před podáním, viz bod 12.

Pokud je kdykoliv při přípravě tohoto přípravku zpochybněna neporušenost injekční lahvičky, nesmí být přípravek použit.

Postupy při podávání je třeba provádět takovým způsobem, aby bylo riziko kontaminace léčivého přípravku a ozáření obsluhy sníženo na minimum. Odpovídající stínění je povinné.

Obsah kitu před přípravou není radioaktivní. Po přidavku technecianu- (^{99m}Tc) sodného je ovšem nutné při konečné přípravě odpovídající stínění.

Podání radiofarmak představuje riziko pro personál z vnějšího ozáření nebo kontaminací ze zbytků moči, zvratků nebo jiných tělních tekutin. Radiační ochrana musí být v souladu s národními předpisy o ochraně zdraví před ionizujícím zářením.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro radioaktivní materiály.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Curium Netherlands B.V.
Westerduinweg 3
1755 LE Petten
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

88/681/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

26. 11. 2008 / 8. 5. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 6. 2021

11. DOZIMETRIE

Technecium (^{99m}Tc) je získáváno z generátoru ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) a přeměňuje se zářením gama s průměrnou energií 140 keV a poločasem 6,02 hodin na technecium (^{99}Tc) které, vzhledem k dlouhému poločasu $2,13 \times 10^5$ let, může být považováno za kvazistabilní.

Údaje uvedené níže jsou převzaty z publikací ICRP 80 a jsou vypočteny na základě následujících předpokladů: Po intravenózní injekci se látka rychle eliminuje z krve a navazuje se převážně ve svalových tkáních (včetně srdce), v játrech a ledvinách a v menším množství ve slinných žlázách a štítné žláze. Pokud je látka aplikována ve spojení se zátěžovým testem, dochází k výraznému nárůstu

resorpce v srdci a kosterních svalech, s odpovídající nižší resorpcí ve všech ostatních orgánech a tkáních. Látka je vylučována játry a ledvinami v poměru 75 % ku 25 % v uvedeném pořadí.

| Orgán | Absorbovaná dávka na jednotku podané aktivity (mGy/MBq) (v klidu) | | | | |
|----------------------------------|--|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Dospělý | 15 let | 10 let | 5 let | 1 rok |
| Nadledviny | 0,0075 | 0,0099 | 0,015 | 0,022 | 0,038 |
| Močový měchýř | 0,011 | 0,014 | 0,019 | 0,023 | 0,041 |
| Povrch kostí | 0,0082 | 0,010 | 0,016 | 0,021 | 0,038 |
| Mozek | 0,0052 | 0,0071 | 0,011 | 0,016 | 0,027 |
| Prsa | 0,0038 | 0,0053 | 0,0071 | 0,011 | 0,020 |
| Žlučník | 0,039 | 0,045 | 0,058 | 0,10 | 0,32 |
| Gastrointestinální trakt: | | | | | |
| Žaludek | 0,0065 | 0,0090 | 0,015 | 0,021 | 0,035 |
| Tenké střevo | 0,015 | 0,018 | 0,029 | 0,045 | 0,080 |
| Tlusté střevo | 0,024 | 0,031 | 0,050 | 0,079 | 0,015 |
| Horní část tlustého střeva | 0,027 | 0,035 | 0,057 | 0,089 | 0,17 |
| Dolní část tlustého střeva | 0,019 | 0,025 | 0,041 | 0,065 | 0,12 |
| Srdce | 0,0063 | 0,0082 | 0,012 | 0,018 | 0,030 |
| Ledviny | 0,036 | 0,043 | 0,059 | 0,085 | 0,15 |
| Játra | 0,011 | 0,014 | 0,021 | 0,030 | 0,052 |
| Plíce | 0,0046 | 0,0064 | 0,0097 | 0,014 | 0,025 |
| Svaly | 0,0029 | 0,0037 | 0,0054 | 0,0076 | 0,014 |
| Jícen | 0,0041 | 0,0057 | 0,0086 | 0,013 | 0,023 |
| Vaječníky | 0,0091 | 0,012 | 0,018 | 0,025 | 0,045 |
| Slinivka břišní | 0,0077 | 0,010 | 0,016 | 0,024 | 0,039 |
| Červená kostní dřeň | 0,0055 | 0,0071 | 0,011 | 0,030 | 0,044 |
| Slinné žlázy | 0,014 | 0,017 | 0,022 | 0,015 | 0,026 |
| Pokožka | 0,0031 | 0,0041 | 0,0064 | 0,0098 | 0,019 |
| Slezina | 0,0065 | 0,0086 | 0,014 | 0,020 | 0,034 |
| Varlata | 0,0038 | 0,0050 | 0,0075 | 0,011 | 0,021 |
| Brzlík | 0,0041 | 0,0057 | 0,0086 | 0,013 | 0,023 |
| Štítná žláza | 0,0053 | 0,0079 | 0,012 | 0,024 | 0,045 |
| Děloha | 0,0078 | 0,010 | 0,015 | 0,022 | 0,038 |
| Zbývající orgány | 0,0031 | 0,0039 | 0,0060 | 0,0088 | 0,016 |
| Efektivní dávka (mSv/MBq) | 0,0090 | 0,012 | 0,018 | 0,028 | 0,053 |

| Orgán | Absorbovaná dávka na jednotku podané aktivity (mGy/MBq) (zátěžový test) | | | | |
|----------------------------------|--|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Dospělý | 15 let | 10 let | 5 let | 1 rok |
| Nadledviny | 0,0066 | 0,0087 | 0,013 | 0,019 | 0,033 |
| Močový měchýř | 0,0098 | 0,013 | 0,017 | 0,021 | 0,038 |
| Povrch kostí | 0,0078 | 0,0097 | 0,014 | 0,020 | 0,036 |
| Mozek | 0,0044 | 0,0060 | 0,0093 | 0,014 | 0,023 |
| Prsa | 0,0034 | 0,0047 | 0,0062 | 0,0097 | 0,018 |
| Žlučník | 0,033 | 0,038 | 0,049 | 0,086 | 0,26 |
| Gastrointestinální trakt: | | | | | |
| Žaludek | 0,0059 | 0,0081 | 0,013 | 0,019 | 0,032 |
| Tenké střevo | 0,012 | 0,015 | 0,024 | 0,037 | 0,066 |
| Tlusté střevo | 0,019 | 0,025 | 0,041 | 0,064 | 0,12 |
| Horní část tlustého střeva | 0,022 | 0,028 | 0,046 | 0,072 | 0,13 |
| Dolní část tlustého střeva | 0,016 | 0,021 | 0,034 | 0,053 | 0,099 |
| Srdce | 0,0072 | 0,0094 | 0,010 | 0,021 | 0,035 |
| Ledviny | 0,026 | 0,032 | 0,044 | 0,063 | 0,11 |
| Játra | 0,0092 | 0,012 | 0,018 | 0,025 | 0,044 |
| Plíce | 0,0044 | 0,0060 | 0,0087 | 0,013 | 0,023 |
| Svaly | 0,0032 | 0,0041 | 0,0060 | 0,0090 | 0,017 |
| Jícen | 0,0040 | 0,0055 | 0,0080 | 0,012 | 0,023 |
| Vaječníky | 0,0081 | 0,011 | 0,015 | 0,023 | 0,040 |
| Slinivka břišní | 0,0069 | 0,0091 | 0,014 | 0,021 | 0,035 |
| Červená kostní dřeň | 0,0050 | 0,0064 | 0,0095 | 0,013 | 0,023 |
| Slinné žlázy | 0,0092 | 0,011 | 0,0015 | 0,0020 | 0,0029 |
| Pokožka | 0,0029 | 0,0037 | 0,0058 | 0,0090 | 0,017 |
| Slezina | 0,0058 | 0,0076 | 0,012 | 0,017 | 0,030 |
| Varlata | 0,0037 | 0,0048 | 0,0071 | 0,011 | 0,020 |
| Brzlík | 0,0040 | 0,0055 | 0,0080 | 0,012 | 0,023 |
| Štítná žláza | 0,0044 | 0,0064 | 0,0099 | 0,019 | 0,035 |
| Děloha | 0,0072 | 0,0093 | 0,014 | 0,020 | 0,035 |
| Zbývající orgány | 0,0033 | 0,0043 | 0,0064 | 0,0098 | 0,018 |
| Efektivní dávka (mSv/MBq) | 0,0079 | 0,010 | 0,016 | 0,023 | 0,045 |

Efektivní dávka byla vypočtena podle frekvence zrušení 3,5 hodiny u dospělých.

Zobrazování srdce

Efektivní dávka vyplývající z aplikace maximální doporučené aktivity 2 000 MBq technecia-^{(99m)Tc}) sestamibi pro dospělého jedince vážícího 70 kg je přibližně 16,4 mSv pro jednodenní protokol s podanou dávkou 500 MBq v klidu a 1 500 MBq při zátěži.

Při podané aktivitě 2 000 MBq je typická radiační dávka pro cílový orgán srdce 14 mGy a typické radiační dávky pro kritické orgány – žlučník, ledviny a horní část tlustého střeva jsou 69, 57 a 46,5 mGy v uvedeném pořadí.

Efektivní dávka vyplývající z aplikace maximální doporučené aktivity 1 800 MBq technecia-^{(99m)Tc} sestamibi pro dospělého jedince vážícího 70 kg je přibližně 15,2 mSv pro dvoudenní protokol s podanou dávkou 900 MBq v klidu a 900 MBq při zátěži.

Při podané aktivitě 1 800 MBq je typická radiační dávka pro cílový orgán srdce 12,2 mGy a typické radiační dávky pro kritické orgány – žlučník, ledviny a horní část tlustého střeva jsou 64,8; 55,8 a 44,1 mGy v uvedeném pořadí.

Scintimamografie

Efektivní dávka vyplývající z aplikace maximální doporučené aktivity 1 000 MBq technecia-^{(99m)Tc} sestamibi pro dospělého jedince vážícího 70 kg je přibližně 9 mSv.

Při podané aktivitě 1 000 MBq je typická radiační dávka pro cílový orgán prs 3,8 mGy a typické radiační dávky pro kritické orgány – žlučník, ledviny a horní část tlustého střeva jsou 39, 36 a 27 mGy v uvedeném pořadí.

Zobrazování příštítných tělísek

Efektivní dávka vyplývající z aplikace maximální doporučené aktivity 700 MBq technecia-^{(99m)Tc} sestamibi pro dospělého jedince vážícího 70 kg je přibližně 6,3 mSv.

Při podané aktivitě 700 MBq je typická radiační dávka pro cílový orgán štítnou žlázu 3,7 mGy a typické radiační dávky pro kritické orgány – žlučník, ledviny a horní část tlustého střeva jsou 27,3; 25,2 a 18,9 mGy v uvedeném pořadí.

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Natáhnutí roztoku do stříkačky je třeba provést za aseptických podmínek. Injekční lahvička nesmí být otevřena dříve, než byla gumová zátka lahvičky vydezinfikována. Roztok je třeba natáhnout do stříkačky přes uzávěr za pomoci stříkačky na jednu dávku opatřené vhodným ochranným stíněním a jednorázovou sterilní jehlou nebo za pomoci schváleného automatizovaného aplikačního systému. Pokud je zpochybněna neporušenost injekční lahvičky, nesmí být přípravek použit.

Návod pro přípravu technecia-^{(99m)Tc} sestamibi

Přípravu technecia-^{(99m)Tc} sestamibi z kitu Technescan Sestamibi proveďte za aseptických podmínek podle následujícího postupu. Zahřívání přípravku může být provedeno buď pomocí vodní lázně, nebo v topném bloku. Obě metody jsou popsány níže:

Metody přípravy

Varný postup:

- 1 Při přípravě používejte vodotěsné rukavice. Sejměte víčko z lahvičky kitu přípravku Technescan Sestamibi a dezinfikujte horní část uzávěru injekční lahvičky lihem.
- 2 Vložte injekční lahvičku do vhodného stínění. Lahvičku předem označte štítkem s datem, časem přípravy, objemem a aktivitou.
- 3 Do sterilní stíněné injekční stříkačky natáhněte asepticky sterilní nepyrogenní roztok technecistanu-^{(99m)Tc} sodného bez přísad, max. 11,1 GBq, přibližně 1 – 3 ml. Pro maximální aktivitu 11,1 GBq se nepoužije více než 3 ml roztoku technecistanu-^{(99m)Tc} sodného.
- 4 Asepticky přidejte roztok technecistanu-^{(99m)Tc} sodného do injekční lahvičky v olověném stínění. Bez vytažení jehly odeberte stejný objem plynu z horního prostoru nad roztokem, aby se vyrovnal tlak.
- 5 Obsah lahvičky promíchejte 5 – 10 prudkými pohyby směrem nahoru a dolů.
- 6 Vyjměte injekční lahvičku z olověného stínění a umístěte ji vzpřímenou do stíněné vroucí lázně tak, aby byla zavěšena nad dnem lázně a vařte po dobu 10 minut. Lázeň musí být stíněna. Doba odečtu 10 minut začíná po opětovném uvedení vody do varu

- Poznámka: Během kroku varu musí injekční lahvička zůstat ve svislé poloze. Do vodní lázně umístíte injekční lahvičku tak, aby zátku injekční lahvičky byla umístěna nad hladinou.
- 7 Poté vyjměte injekční lahvičku z vodní lázně a ponechte ji 15 minut ochladit.
 - 8 Před aplikací zkontrolujte zrakem, zda roztok neobsahuje částičky hmoty a zda nedošlo ke změně barvy.
 - 9 V případě potřeby je možné naředit 0,9% roztokem chloridu sodného.
 - 10 Asepticky odeberte materiál do sterilní stíněné stříkačky. Použijte během deseti (10) hodin od přípravy.
 - 11 Před podáním pacientovi stanovte radiochemickou čistotu pomocí radiochromatografie na tenké vrstvě, jak je uvedeno dále.

Postup s topným blokem:

- 1 Při přípravě používejte vodotěsné rukavice. Sejměte víčko z lahvičky kitu přípravku Technescan Sestamibi a dezinfikujte horní část uzávěru lahvičky lihem.
- 2 Vložte lahvičku do vhodného stínění. Lahvičku předem označte štítkem s datem, časem přípravy, objemem a aktivitou.
- 3 Do sterilní stíněné injekční stříkačky natáhněte asepticky sterilní nepyrogenní roztok technecianu-(^{99m}Tc) sodného bez přísad, max. 11,1 GBq v přibližně 3 ml. Pro maximální aktivitu 11,1 GBq se nepoužije víc než 3 ml roztoku technecianu-(^{99m}Tc) sodného.
- 4 Asepticky přidejte roztok technecianu-(^{99m}Tc) sodného do injekční lahvičky v oloveném stínění. Bez vytažení jehly odeberte stejný objem plynu z horního prostoru nad roztokem, aby se vyrovnal tlak.
- 5 Obsah lahvičky promíchejte 5 - 10 prudkými pohyby směrem nahoru a dolů.
- 6 Umístěte injekční lahvičku do topného bloku, který byl předtím zahřátý na 120°C a inkubujte po dobu 10 minut. Topný blok má být přizpůsoben velikosti injekční lahvičky kvůli zabezpečení správného přenosu tepla z tepelného zařízení na obsah injekční lahvičky.
- 7 Vyjměte injekční lahvičku z topného bloku a nechte zchladnout na pokojovou teplotu.
- 8 Před aplikací zkontrolujte zrakem, zda roztok neobsahuje částičky hmoty a zda nedošlo ke změně barvy.
- 9 V případě potřeby je možné naředit 0,9% roztokem chloridu sodného.
- 10 Asepticky odeberte roztok do sterilní stíněné stříkačky. Použijte během deseti (10) hodin od přípravy.
- 11 Před podáním pacientovi stanovte radiochemickou čistotu pomocí radiochromatografie na tenké vrstvě, jak je uvedeno dále.

Poznámka: Při zahřívání radioaktivního materiálu existuje vždy riziko prasknutí injekční lahvičky a následné kontaminace.

Kontrola kvality

Metoda radiochromatografie na tenké vrstvě pro stanovení technecia-(^{99m}Tc) sestamibi

1. Materiál
 - 1.1 Chromatografická deska s oxidem hlinitým (Baker-Flex), č. 1 B-F o velikosti 2,5 x 7,5 cm.
 - 1.2 Etanol, > 95%.
 - 1.3 Přístroj na měření radioaktivity v rozsahu 0,7 – 11,1 GBq Capintec nebo ekvivalentní.
 - 1.4 Injekční stříkačka 1 ml s jehlou 22 – 26 G.
 - 1.5 Malá chromatografická vana s krytem (např. kádinka 100 ml překrytá Parafilmem).
2. Postup
 - 2.1 Nalijte dostatek etanolu do chromatografické vany (kádinky), aby hloubka rozpouštědla byla 3 – 4 mm. Přikryjte vanu (kádinku) Parafilmem® a nechte ustálit po dobu asi 10 minut.
 - 2.2 Na destičku s tenkou vrstvou oxidu hlinitého naneste 1 kapku etanolu pomocí injekční stříkačky 1 ml jehlou 22 – 26 G asi 1,5 cm od dolního okraje. **Skvrna nesmí vyschnout!**
 - 2.3 Naneste 1 kapku roztoku z kitu na etanolovou skvrnu. Skvrnu vysušte. **Nezahřívát!**

- 2.4 Vyvíjejte destičku do vzdálenosti 5 cm od skvrny.
- 2.5 Rozstříhnete proužek 4 cm od spodu a každou část změřte v měřiči aktivity.
- 2.6 Výpočet radiochemické čistoty v % je daný vztahem:
$$\% (^{99m}\text{Tc}) \text{ Sestamibi} = (\text{aktivita horní části}) / (\text{aktivita obou částí}) \times 100.$$
- 2.7 % (^{99m}Tc) Sestamibi má být ≥ 94 %; jinak přípravek zlikvidujte.

Poznámka: Materiál nepoužívejte, jestliže je radiochemická čistota nižší než 94 %.