SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Stamicis 1 mg kit pro radiofarmakum

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 1 mg tetrafluoroboritanu tetramibiměďného.

Radionuklid není součástí kitu.

Pomocné látky se známým účinkem:
Jeden ml roztoku obsahuje 4,5 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Kit pro radiofarmakum.
Bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Tento léčivý přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům. Přípravek je indikován k léčbě dospělých. Použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Po radioaktivním značení roztokem technecistanu-(^{99m}Tc) sodného je získán roztok technecia-(^{99m}Tc) sestamibi, indikovaný pro:

- **Perfuzní scintigrafii myokardu** pro detekci a lokalizaci onemocnění koronárních tepen (angina pectoris a infarkt myokardu).

- **Posouzení celkové komorové funkce.** Metoda first-pass pro stanovení ejekční frakce a/nebo EKG spouštěná jednofotonová emisní výpočetní tomografie pro posouzení ejekční frakce, objemů a regionálního pohybu stěny levé komory.

- **Scintimamografii ke zjištění suspektního maligního nádoru prsu**, je-li mamografie nejednoznačná, nedostatečná nebo neurčitá.

- **Lokalizaci hyperfunkční paratyreoidální tkáně** u pacientů s recidivou nebo perzistencí primární a sekundární hyperparatyreózy a u pacientů s primární hyperparatyreózou s plánovanou první operací příštítných tělísek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a starší pacienti
Dávkování se může lišit v závislosti na vlastnostech gama kamery a rekonstrukčních modalitách. Podání aktivity vyšší než lokální DRL (diagnostické referenční úrovně) má být zdůvodněno.

Doporučené rozmezí aktivity pro nitrožilní podání dospělému pacientovi s průměrnou tělesnou hmotností (70 kg) je pro:

Diagnóza snížené koronární perfuze a infarktu myokardu
Doporučené rozmezí aktivity pro diagnostiku ischemické choroby srdeční podle European Nuclear Medicine Guide of the EANM 2019 (European Association of Nuclear medicine) je:

- Dvoudenní protokol: 300–600 MBq/studii, pokud je použita konvenční Angerova gama kamera, nebo 180–500 MBq, pokud je pro zobrazení použita kardiologická kamera (cardiac-centered).
- Jednodenní protokol: 250–400 MBq pro první injekci, třikrát více pro druhou injekci, pokud je použita konvenční Angerova gama kamera, nebo 150–300 MBq, pokud je pro zobrazení použita kardiologická kamera (cardiac-centered).

Nepodává se více než 1600 MBq při jednodenním protokolu a 1200 MBq při dvoudenním protokolu. V případě jednodenního protokolu je nutno dvě injekce (při zátěži a v klidu) podat v nejméně dvouhodinovém odstupu, v libovolném pořadí. Po injekci při zátěži je třeba pokračovat cvičení ještě jednu minutu (pokud je to možné).

Pro diagnózu infarktu myokardu je obvykle postačující jedna injekce v klidu.

Pro diagnózu ischemické choroby srdeční je nutno podat dvě injekce (při zátěži a v klidu) k odlišení přechodného od trvale sníženého myokardiálního vychytávání.

Posouzení celkové komorové funkce: 600-800 MBq podáno nitrožilně jako bolus.

Scintimamografie: 700-1000 MBq podáno jako bolus obvykle do ramene proti lézi.

Lokalizace hyperfunkční paratyreoidální tkáně:
U dvoufázové metody se podává 400–900 MBq injikovaných jako bolus.. Typická aktivita je mezi 500-700 MBq.
Subtrakční metoda s technecistanem-(^{99m}Tc) sodným: intravenózní podání 75-110 MBq technecistanu-(^{99m}Tc) sodného následované intravenózním podáním 400–900 MBq technecia-(^{99m}Tc)-sestamibi, nebo intravenózní podání 400–900 MBq technecia-(^{99m}Tc)-sestamibi následované intravenózním podáním 150 MBq technecistanu-(^{99m}Tc) sodného.
Substrakční metoda s jodidem-(^{123}I) sodným: perorální nebo intravenózní podání 7,5-15 MBq jodidu-(^{123}I) sodného následované za 2 hodiny intravenózním podáním 400–900 MBq technecia-(^{99m}Tc)-sestamibi.

Porucha funkce ledvin
Je zapotřebí pečlivě zvážit, jaká aktivita má být podána, neboť je u těchto pacientů možná zvýšená radiační zátěž.

Porucha funkce jater
Obecně platí, že při volbě aktivity u pacientů se sníženou funkcí jater je třeba obezřetnost, obvykle začíná na spodní hranici dávkovacího rozmezí.

Pediatrická populace
Použití u dětí a dospívajících je třeba pečlivě zvážit na základě klinických potřeb a posouzení poměru mezi rizikem a přínosem u této skupiny pacientů. Aktivity podané dětem a dospívajícím je možno vypočítat podle doporučení pediatrické dávkovací karty Evropské Asociace Nukleární Medicíny (EANM); aktivitu podávanou dětem a dospívajícím je možno vypočítat vynásobením základní aktivity (pro účely výpočtu) násobky závislými na tělesné hmotnosti uvedenými v tabulce níže.

A[MBq] podávaná = základní aktivita x násobek:

Jako prostředek k hledání rakoviny je základní aktivita 63 MBq. Pro zobrazování srdce je minimální základní aktivita 42 MBq a maximální základní aktivita 63 MBq pro dvoudenní protokol snímání srdce jak v klidu, tak při zátěži. Pro jednodenní protokol snímání srdce je základní aktivita 28 MBq v klidu a 84 MBq při zátěži. Minimální aktivita pro všechny zobrazovací studie je 80 MBq.

Tělesná hmotnost [kg]	Násobek	**Tělesná hmotnost [kg]**	Násobek	**Tělesná hmotnost [kg]**	Násobek
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 možného poškození tkáně je nutno se přísně vyhýbat extravazální injekci tohoto radioaktivního přípravku.
Vícenásobné podání.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním
Tento léčivý přípravek má být před podáním pacientovi rekonstituován. Návod k rekonstituci a kontrola radiochemické čistoty tohoto léčivého přípravku před jeho podáním jsou uvedeny v bodě 12.

Pro přípravu pacienta viz bod 4.4.

Pořízení snímku

Zobrazování srdce
Se zobrazováním se má začít přibližně za 30-60 minut po injekci, aby byla umožněna hepatobiliární clearance. Delší pauza může být vhodná u klidových zobrazení a při zátěži výhradně pomocí vazodilatátorů z důvodu rizika vyšší subdiafragmatické aktivity technecia (^{99m}Tc). Nejsou žádné důkazy o významných změnách koncentrace nebo redistribuci v myokardu, takže lze pokračovat v zobrazování až 6 hodin po injekci. Test se provádí podle jednodenního nebo dvoudenního protokolu.

Přednostně má být prováděno tomografické zobrazování (SPECT) v provedení hradlované scintigrafie (EKG gated SPCT) nebo bez hradlování.

Scintimamografie
Zobrazování prsu je optimální zahájit 5 až 10 minut po injekci s pacientkou v poloze na břiše s prsy volně svěšenými.

Přípravek se podává do žíly na paži kontralaterálně k prsu se suspektní abnormalitou. V případě bilaterální nemoci je injekci nejlepší podat do dorzální žíly na noze.

Konvenční gama kamera
Pacientka poté změní polohu tak, aby kontralaterální prs visel a mohlo být provedeno boční zobrazení. Přední zobrazení v poloze na zádech se poté může u pacientky provést s pažemi za hlavou.

Kamera určená k zobrazování prsu
V případě použití kamery určené k zobrazování prsu se musí použít příslušný specifický protokol daného přístroje, aby se dosáhlo maximálního možného výsledku.

Zobrazování příštítných tělísek
Získávání obrazu příštítných tělísek závisí na zvoleném protokolu. Nejpoužívanějšími metodami jsou subtrakční metoda a/nebo dvoufázová metoda, které lze provádět společně.

U subtrakční metody může být pro účely zobrazení štítné žlázy použit buď jodid-(^{123}I) sodný nebo technecistan-(^{99m}Tc) sodný, protože obě tyto radiofarmaka jsou zachycena funkční tkání štítné žlázy. Tento obraz je odečten od obrazu získaného s techneciem-(^{99m}Tc)-sestamibi a po odečtení zůstává viditelná hyperfunkční paratyreoidální tkáň.
Při použití jodidu-(^{123}I) sodného jsou snímky získávány současně, začíná se 5 minut po injekci technecia-(^{99m}Tc)-sestamibi. Snímky jsou vizuálně zkontrolovány, upraveny vůči počtu impulzů při akvizici štítné žlázy, a snímky jodidu-(^{123}I) sodného jsou odečteny od snímků získaných s techneciem-(^{99m}Tc)-sestamibi.
Akvizice při použití technecistanu-(^{99m}Tc) sodného začíná 20–30 minut po injekci. Akvizice techneciem-(^{99m}Tc)-sestamibi začíná 10–15 minut po injekci. Snímky získané s technecistanem-(^{99m}Tc) sodným jsou buď digitálně nebo kognitivně odečteny od snímků zíkaných s techneciem-(^{99m}Tc)-sestamibi.

Pokud se použije dvoufázová metoda, první snímky krku a mediastina se budou snímat po 10 minutách. Po vymývacím období 1 až 2 hodiny jsou snímky krku a mediastina pořízeny znovu.

Planární snímky mohou být doplněny časným a pozdním SPECT nebo SPECT/CT.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na některou ze složek značeného radiofarmaka.

U scintigrafie myokardu zkoumané v podmínkách zátěže je třeba brát v úvahu všeobecné kontraindikace spojené s indukcí ergometrické nebo farmakologické zátěže.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Možnost hypersenzitivních nebo anafylaktických reakcí
Pokud se objeví hypersenzitivní nebo anafylaktické reakce, musí se podávání léčivého přípravku okamžitě ukončit a je-li to třeba zahájit intravenózní léčbu. Aby byla umožněna okamžitá léčba v naléhavých případech, musí být okamžitě k dispozici nezbytné léčivé přípravky a vybavení, jako je endotracheální rourka a dýchací přístroj.

Odůvodnění individuálního přínosu/rizika
Pro každého pacienta musí být radiační zátěž odůvodněná pravděpodobným přínosem. Podaná aktivita má být u každého co nejnižší jaká je potřeba, aby umožnila získat požadovanou diagnostickou informaci.

Porucha funkce ledvin nebo jater
U těchto pacientů je nutné pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik, neboť je možná zvýšená radiační zátěž (viz bod 4.2).

Pediatrická populace
Pro informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.
Je nutné pečlivé zvážení indikací, protože efektivní dávka na MBq je vyšší než u dospělých (viz bod 11).

Příprava pacienta
Pacient musí být před zahájením vyšetření dobře hydratován a nucen k močení co nejčastěji během prvních hodin po vyšetření, aby se snížila radiace.

Zobrazování srdce
Je-li to možné, pacienti mají před vyšetřením nejméně 4 hodiny lačnit. Doporučuje se, aby pacienti před zobrazením snědli lehce tučné jídlo nebo vypili jednu až dvě sklenice mléka po každé injekci. Tím se podpoří rychlá hepatobiliární clearance technecia-(^{99m}Tc) sestamibi, což povede k nižší aktivitě jater na obrazu.

Vyhodnocení snímků technecia-(^{99m}Tc)-sestamibi
Vyhodnocení scintimamografie
Léze prsu menší než 1 cm v průměru nemusí být všechny scintimamograficky zjistitelné, protože citlivost technecia-(^{99m}Tc) sestamibi pro detekci těchto lézí je nízká. Negativní vyšetření nevylučuje rakovinu prsu zejména u takto malých lézí.

Po zákroku
Těsný kontakt s kojenci a těhotnými ženami má být omezen v průběhu prvních 24 hodin po injekci.

Specifická varování
U scintigrafie myokardu zkoumané v podmínkách při zátěži je třeba brát v úvahu všeobecné kontraindikace a opatření spojené s indukcí ergometrické nebo farmakologické zátěže.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné lahvičce, tzn. je prakticky “bez sodíku”.

Opatření s ohledem na nebezpečí pro životní prostředí viz bod 6.6.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravky k léčbě srdečních chorob
Léčivé přípravky, které ovlivňují myokardiální funkci a/nebo krevní průtok, mohou způsobit falešně negativní výsledky při diagnostice koronárního onemocnění. Zejména beta-blokátory a antagonisté vápníku snižují spotřebu kyslíku a tím i vliv na perfúzi a beta-blokátory inhibují zvýšení srdeční frekvence a krevního tlaku při zátěži. Z tohoto důvodu je nutno při interpretaci výsledků scintigrafického vyšetření brát v úvahu stávající medikaci. Je třeba dodržovat doporučení příslušných pokynů pro ergometrické nebo farmakologické zátěžové testy.

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
Je-li pro zobrazování hyperfunkční tkáně příštítných tělísek použita subtrakční metoda, je pravděpodobné, že nedávné použití kontrastního radiologického média obsahujícího jód, léčivých přípravků používaných k léčbě hypertyreózy nebo hypotyreózy nebo některých jiných léčivých přípravků, může snížit kvalitu zobrazování štítné žlázy, a dokonce znemožnit odečet. Úplný seznam možných ovlivňujících léčivých přípravků viz SPC jodidu-(^{123}I) sodného nebo technecistanu-(^{99m}Tc) sodného.

Pediatrická populace
Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku
Pokud je plánováno podání radiofarmaka ženě ve fertilním věku, je důležité stanovit, zda je nebo není těhotná. Jakákoliv žena, u níž došlo k vynechání menstruace, má být považována za těhotnou, dokud nebude prokázáno, že není. Pokud existují pochybnosti o potenciálním těhotenství (pokud došlo k vynechání menstruace, pokud je menstruace velmi nepravidelná atd.), je třeba pacientce navrhnout alternativní techniky (pokud nějaké existují), které nevyužívají ionizující záření.

Těhotenství
Radionuklidové postupy prováděné u těhotných žen představují také radiační dávku pro plod. V průběhu těhotenství proto mají být prováděna pouze základní vyšetření, pokud pravděpodobný přínos daleko převyšuje riziko způsobené matce a plodu.

Kojení
Před podáním radiofarmak kojící matce je třeba zvážit možnost oddálení podání radionuklidu do doby, kdy matka nepřestane kojit a zda bylo vybráno nejvhodnější radiofarmakum s ohledem na vylučování aktivity do mateřského mléka. Pokud je podání považováno za nutné, kojení se má na 24 hodin přerušit a odsáté mléko zlikvidovat.

Těsný kontakt s kojenci má být omezen v průběhu prvních 24 hodin po injekci.

Fertilita
Nebyly provedeny žádné studie týkající se fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulka frekvence nežádoucích účinků u kategorií výskytu, použitých v tomto bodě:

Velmi časté (≥ 1/10)
Časté (≥ 1/100 až < 1/10)
Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Velmi vzácné (< 1/10 000)
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy imunitního systému:
Vzácné: Závažné hypersenzitivní reakce jako je dyspnoe, hypotenze, bradykardie, astenie a zvracení (obvykle do dvou hodin po podání), angioedém. Jiné hypersenzitivní reakce (alergická reakce kůže a sliznice s exantémem (pruritus, kopřivka, edém), vazodilatace).
Velmi vzácné: Jiné hypersenzitivní reakce byly popsány u predisponovaných pacientů.

Poruchy nervového systému:
Méně časté: bolest hlavy
Vzácné: křeče (krátce po podání), 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, hypoestézie a parestézie, zrudnutí.
Není známo: Erythema multiforme.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:
Časté: Bezprostředně po injekci se může objevit kovová nebo hořká chuť v ústech, někdy v kombinaci se suchostí v ústech a lze pozorovat změny ve vnímání vůní.
Vzácné: horečka, únava, závrať, artritidě podobná přechodná bolest.

Jiné poruchy
Expozice ionizujícímu záření je spojena s indukcí nádoru a možným vývojem dědičných vad. Vzhledem k tomu, že efektivní dávka při podání maximální doporučené aktivity 1600 MBq (400 v klidu a 1200 MBq při zátěži) pro 1denní protokol je asi 13,0 mSv, očekává se, že pravděpodobnost výskytu těchto nežádoucích účinků je nízká.

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky
případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

V případě podání nadměrné aktivity technecia-(^{99m}Tc) sestamibi je třeba absorbovanou dávku pacientovi snížit, je-li to možné, zvýšenou eliminací radionuklidu z těla častějším močením a defekací. To může být užitečné pro odhad účinné dávky, která byla použita.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Farmakodynamické účinky
V chemických koncentracích používaných pro diagnostická vyšetření nemá roztok technecia(^{99m}Tc) sestamibi žádnou farmakodynamickou aktivitu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po rekonstituci s technecistanem-(^{99m}Tc) sodným se vytvoří následující komplex technecia-(^{99m}Tc) sestamibi:

$[^{99m}Tc\ (MIBI)_6]^+$ Kde: MIBI = 2-methoxy-isobutyl-isonitril

Biodistribuce
Technecium-(^{99m}Tc) sestamibi se rychle dostává z krve do tkáně: 5 minut po injekci zůstává v krevním řečišti jen asi 8 % injekčně podané dávky. Při fyziologické distribuci je koncentrace technecia-(^{99m}Tc) sestamibi detekovatelná in vivo v různých orgánech. Normální vychytávání je patrné především ve slinných žlázách, štítné žláze, srdečním svalu, játrech, žlučníku, tenkém a tlustém střevě, ledvinách, močovém měchýři, choroidálních plexech a kosterních svalech a občas také v bradavkách. Slabé homogenní vychytávání v prsu nebo v podpažní jamce je normální.

Perfuzní scintigrafie myokardu
Technecium-(^{99m}Tc) sestamibi je kationický komplex, který se pasivně šíří přes kapiláry a buněčnou membránu. V buňce je lokalizován v mitochondriích, kde je zachycen a zadržování je založeno na intaktní mitochondrii odrážející životaschopné myocyty. Po nitrožilní injekci je distribuován v myokardu podle perfúze myokardu a životaschopnosti. Vychytávání myokardem, které je závislé na koronárním průtoku, činí 1,5 % injekčně podané dávky při zátěži a 1,2 % injekčně podané dávky v klidu. Ireverzibilně poškozené buňky však nejsou schopny technecium-(^{99m}Tc) sestamibi vychytávat. Myokardiální extrakční hladina je snížena při hypoxii. Má velmi malou redistribuci, a proto jsou zapotřebí oddělené injekce pro studie při zátěži a v klidu.

Scintimamografie
Vychytávání technecia-(^{99m}Tc) sestamibi v tkáni závisí především na vaskularizaci, která je obvykle v nádorové tkáni zvýšena. Technecium-(^{99m}Tc) sestamibi se akumuluje v různých novotvarech a nejvýrazněji v mitochondriích. Jeho vychytávání souvisí se zvýšeným energeticky závislým metabolismem a buněčnou proliferací. Jeho buněčná akumulace je snížena při nadměrné expresi proteinů mnohočetné lékové rezistence.

Zobrazení hyperfunkční paratyreoidální tkáně
Technecium-(^{99m}Tc) sestamibi se lokalizuje v paratyreoidální i funkční tyreoidální tkáni, ale z normální tkáně štítné žlázy je jeho vymývání obvykle rychlejší než z abnormální tkáně příštítných tělísek.

Eliminace
K eliminaci technecia-(^{99m}Tc) sestamibi dochází převážně ledvinami a hepatobiliárním systémem. Aktivita technecia-(^{99m}Tc) sestamibi ze žlučníku se objeví v tenkém střevě do jedné hodiny po injekci. Asi 27 % injekčně podané dávky se vyloučí do 24 hodin ledvinami a přibližně 33 % injekčně podané dávky se vyloučí do 48 hodin stolicí. Farmakokinetika u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla charakterizována.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při studiích akutní intravenózní toxicity u myší, potkanů a psů bylo nejnižší dávkou rekonstituovaného kitu, která vedla ke smrti, 7 mg/kg (vyjádřeno jako obsah Cu $(MIBI)_4$ BF_4) u samiček potkana. To odpovídá 500násobku maximální lidské dávky (MHD) 0,014 mg/kg pro dospělého člověka (70 kg).

Potkani ani psi nevykazovali účinky související s podáním přípravku při dávkách rekonstituovaného kitu 0,42 mg/kg (30násobek MHD) a 0,07 mg/kg (5násobek MHD) po 28 dní. Při opakovaném podání se objevily první symptomy toxicity během podávání 150násobku denní dávky v průběhu 28 dnů.
Extravazální podání u zvířat ukázalo akutní zánět s otokem a krvácením v místě injekce.

Studie reprodukční toxicity nebyly provedeny.

Cu $(MIBI)_4$ BF_4 nevykazoval genotoxickou aktivitu v Amesově testu, CHO/HPRT a testu výměny sesterských chromatid.
V cytotoxických koncentracích byl pozorován zvýšený výskyt chromozomálních aberací v analýze lidských lymfocytů. Nebyla pozorována žádná genotoxická aktivita v myším mikronukleovém testu in vivo při dávce 9 mg/kg.

Studie s cílem posouzení karcinogenního potenciálu radiofarmaceutického kitu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát chloridu cínatého
Monohydrát cystein-hydrochloridu
Dihydrát natrium-citrátu
Mannitol

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.
Rekonstituovaný a radioaktivně značený přípravek uchovávejte při teplotě do 25°C a použijte jej do 10 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte injekční lahvičky ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky pro uchovávání rekonstituovaného a radioaktivně značeného přípravku viz bod 6.3.

Uchovávání radiofarmak musí být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní materiály.

6.5 Druh obalu a obsah balení

15 ml vícedávková skleněná lahvička z borosilikátového skla uzavřená brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým víčkem.

Velikost balení: 5 lahviček

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Obecná upozornění
Radiofarmaka mají být převzata, používána a aplikována pouze oprávněnými osobami v určených klinických zařízeních. Jejich příjem, uchovávání, použití, přeprava a likvidace podléhají předpisům a/nebo příslušným licencím místních kompetentních orgánů.

Radiofarmaka se mají připravovat způsobem, který splňuje požadavky na radiační bezpečnost a požadavky na farmaceutickou kvalitu. Je třeba použít odpovídající aseptická opatření.

Obsah lahvičky je určen pouze pro použití při přípravě technecia-(^{99m}Tc) sestamibi a nesmí být podáván přímo pacientovi, aniž by před tím nepodstoupil přípravnou proceduru.

Návod k extemporální přípravě tohoto léčivého přípravku před jeho podáním viz bod 12.

Pokud je kdykoliv během přípravy tohoto přípravku integrita této lahvičky narušena, nemá být použita.

Postup podání má být proveden způsobem zajišťujícím minimalizaci rizika kontaminace léčivého přípravku a ozáření personálu. Je povinné adekvátní stínění.

Obsah kitu není před extemporální přípravou radioaktivní. Po přidání technecistanu-(^{99m}Tc) sodného však musí být zachováno odpovídající stínění finálního přípravku.

Podávání radiofarmak vytváří riziko pro jiné osoby z vnějšího ozáření nebo kontaminace při úniku moči, zvratků nebo jiných biologických tekutin. Proto musí být přijata bezpečnostní opatření radiační ochrany v souladu s národními předpisy.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

88/422/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 5. 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 5. 2. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 10. 2026

11. DOZIMETRIE

Technecium (^{99m}Tc) se připravuje v (^{99}Mo/^{99m}Tc) generátoru a emituje gama záření s průměrnou hodnotou energie 140 keV a poločasem 6,02 hodin při rozpadu na technecium (^{99}Tc), které je vzhledem k dlouhému poločasu 2,13 x 10^5 let možno považovat za kvazistabilní.

Níže uvedené údaje jsou z ICRP 128 a jsou vypočteny na základě následujících předpokladů: Po nitrožilním podání se látka rychle odstraňuje z krve a akumuluje se především ve svalové tkáni (včetně srdce), játrech a ledvinách a v menším množství ve slinných žlázách a štítné žláze. Je-li látka podána injekčně ve spojení se zátěžovým testem, dochází ke značnému zvýšení jejího vychytávání v srdci a kosterním svalstvu s odpovídajícím sníženým vychytáváním ve všech ostatních orgánech a tkáních. Látka je vylučována játry a ledvinami v poměru 75 % k 25 %.

Orgán	Absorbovaná dávka na jednotku podané aktivity (mGy/MBq) (klidový test)				
	Dospělý	**15 let**	**10 let**	**5 let**	**1 rok**
Nadledviny	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Kostní povrchy	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 – stěna	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Gastrointestinální trakt					
Žaludek – stěna	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Tenké střevo – stěna	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Tlusté střevo – stěna	0,024	0,031	0,050	0,079	0,015
Horní část tlustého střeva – stěna	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
Dolní část tlustého střeva – stěna	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Srdce – stěna	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Ledviny	0,036	0,043	0,059	0,085	0,015
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
Kostní dřeň	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Slinné žlázy	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Kůže	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
Močový měchýř – stěna	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Děloha	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Ostatní 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) (zátěž)				
	Dospělý	**15 let**	**10 let**	**5 let**	**1 rok**
Nadledviny	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Kostní povrchy	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 – stěna	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Gastrointestinální trakt					
Žaludek – stěna	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Tenké střevo – stěna	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Tlusté střevo – stěna	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
Horní část tlustého střeva – stěna	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13
Dolní část tlustého střeva – stěna	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099
Srdce – stěna	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
Kostní dřeň	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Slinné žlázy	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Kůže	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
Močový měchýř – stěna	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Děloha	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Ostatní 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**

Účinná dávka byla vypočtena podle frekvence vyprazdňování během 3,5 hodin u dospělých.

Zobrazování srdce
Efektivní dávka vyplývající z podání maximální doporučené aktivity 1600 MBq technecia-(^{99m}Tc) sestamibi dospělému člověku o tělesné hmotnosti 70 kg je přibližně 13,0 mSv v případě provádění jednodenního protokolu s podáním 400 MBq v klidu a 1200 MBq při zátěži.
Pro tuto podanou aktivitu 1600 MBq je typická radiační dávka pro srdce, jakožto cílový orgán, 11,2 mGy a typické absorbované dávky pro kritické orgány jsou: žlučník 55,2 mGy, ledviny 45,6 mGy a horní část tlustého střeva 37,2 mGy.
Efektivní dávka vyplývající z podání maximální doporučené aktivity 1200 MBq (600 MBq v klidu a 600 MBq při zátěži) technecia-(^{99m}Tc) sestamibi pro dvoudenní protokol u dospělých o tělesné hmotnosti 70 kg je asi 10,1 mSv.
Pro tuto podanou aktivitu 1200 MBq je typická absorbovaná dávka pro srdce, jakožto cílový orgán, 8,1 mGy a typické absorbované dávky pro kritické orgány jsou: žlučník 43,2 mGy, ledviny 37,2 mGy a horní část tlustého střeva 29,4 mGy.

Scintimamografie
Efektivní dávka vyplývající z podání maximální doporučené aktivity 1000 MBq technecia-(^{99m}Tc) sestamibi pro dospělé o tělesné hmotnosti 70 kg je asi 9 mSv.
Pro podanou aktivitu 1000 MBq je typická absorbovaná dávka pro srdce, jakožto cílový orgán, 3,8 mGy a typické absorbované dávky pro kritické orgány jsou: žlučník 39 mGy, ledviny 36 mGy a horní část tlustého střeva 27 mGy.

Zobrazování příštítných tělísek
Efektivní dávka vyplývající z podání maximální doporučené aktivity 900 MBq technecia-(^{99m}Tc) sestamibi pro dospělé o tělesné hmotnosti 70 kg je asi 8,1 mSv.
Pro podanou aktivitu 900 MBq je typická absorbovaná dávka pro štítnou žlázu, jakožto cílový orgán, 4,8 mGy a typické absorbované dávky pro kritické orgány jsou: žlučník 35,1 mGy, ledviny 32,4 mGy a horní část tlustého střeva 24,3 mGy.

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Odběr má být prováděn za aseptických podmínek. Lahvičky nesmí být otevřeny před dezinfekcí zátky, roztok má být odebrán přes zátku pomocí jednodávkové injekční stříkačky opatřené vhodným ochranným stíněním a jednorázovou sterilní jehlou nebo pomocí autorizovaného automatického aplikačního systému. Z lahvičky je možno provést maximálně 10 odběrů.

Je-li porušena celistvost lahvičky, nesmí se přípravek používat.

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

Příprava technecia-(^{99m}Tc) sestamibi z kitu se musí provádět podle následujícího popisu v souladu s aseptickými postupy a předpisy pro ochranu proti záření:

Způsob přípravy
A. Varný postup
1. Během přípravy podle tohoto postupu je nutno pracovat ve vodotěsných rukavicích. Odstraňte plastové víčko z lahvičky a dezinfikujte povrch jejího uzávěru.

2. Vložte lahvičku do vhodného stínícího krytu, řádně označeného datem, dobou přípravy, objemem a aktivitou.

3. Do sterilní stíněné stříkačky asepticky natáhněte sterilní, nepyrogenní roztok technecistanu-(^{99m}Tc) sodného (200 MBq až 11,1 GBq) do přibližně 1 až 3 ml.

4. Asepticky přidejte roztok technecistanu-(^{99m}Tc) sodného do lahvičky v olověném stínícím krytu. Bez vytažení jehly odeberte stejný objem plynu z horního prostoru nad roztokem, aby se vyrovnal tlak v lahvičce.

5. Důkladně protřepejte, asi 5 až 10 rychlými pohyby lahvičkou nahoru a dolu

6. Vyjměte lahvičku z olověného krytu a umístěte ji **postavenou na výšku** do vhodné lázně s vřící vodou tak, aby lahvička nebyla v přímém kontaktu se dnem lázně, a ponechte vařit 10 minut. Lázeň musí být stíněna. Doba 10 minut se počítá od okamžiku, kdy voda **začne opět vřít**.
   Poznámka: Lahvička **musí** zůstat během varu ve vertikální poloze. Použijte vodní lázeň, ve které zůstane zátka nad hladinou vody.

7. Vyjměte lahvičku z vodní lázně a nechte ji 15 minut vychladnout ve vhodném olověném stínění.

8. Před podáním zkontrolujte zrakem obsah lahvičky, zda neobsahuje částice a nedošlo ke změně barvy.

9. V případě potřeby je možné naředit 0,9% roztokem chloridu sodného.

10. Asepticky natáhněte technecium-(^{99m}Tc) sestamibi pomocí stíněné sterilní stříkačky. Použijte do 10 hodin po přípravě.

11. Před podáním pacientovi musí být zkontrolována radiochemická čistota radio-TLC metodou, podrobně popsanou níže.

B. Zahřívací postup

1. Během přípravy podle tohoto postupu je nutno pracovat ve vodotěsných rukavicích. Odstraňte plastové víčko z lahvičky a dezinfikujte povrch uzávěru lahvičky.

2. Vložte lahvičku do vhodného stínícího krytu, řádně označeného datem, dobou přípravy, objemem a aktivitou.

3. Do sterilní stíněné stříkačky asepticky natáhněte sterilní, nepyrogenní roztok technecistanu-(^{99m}Tc) sodného (200 MBq až 11,1 GBq) do přibližně 1 až 3 ml.

4. Asepticky přidejte roztok technicestanu-(^{99m}Tc) sodného do lahvičky v olověném stínícím krytu. Bez vytažení jehly odeberte stejný objem plynu z horního prostoru nad roztokem, aby se vyrovnal tlak v lahvičce.

5. Důkladně protřepejte, asi 5 až 10 rychlými pohyby lahvičkou nahoru a dolu.

6. Umístěte lahvičku do zahřívacího bloku, vyhřátého na 120 °C a inkubujte nejméně 10 min. Zahřívací blok by měl být přizpůsoben velikosti lahvičky, aby byl zajištěn správný přenos tepla z topného zařízení na obsah lahvičky.

7. Vyjměte lahvičku ze zahřívacího bloku a nechte ji 15 minut vychladnout ve vhodném olověném stínění.

8. Před podáním zkontrolujte zrakem obsah lahvičky, zda neobsahuje částice a nedošlo ke změně barvy.

9. V případě potřeby je možné naředit 0,9% roztokem chloridu sodného.

10. Asepticky natáhněte technecium-(^{99m}Tc) sestamibi pomocí stíněné sterilní stříkačky. Použijte do 10 hodin po přípravě.

11. Před podáním pacientovi musí být zkontrolována radiochemická čistota metodou radiační chromatografie na tenké vrstvě (radio-TLC), podrobně popsané níže.

Kontrola kvality

Metoda

Tenkovrstvá chromatografie

Materiály

1. Hliníková destička J.T. Baker « Baker-flex » IB-FTLC upravená na rozměr 2,5 cm x 7,5 cm.

2. Etanol 768 g/l

3. Měřič aktivity pro měření radioaktivity v rozmezí 0,7–12 GBq.

4. 1 ml stříkačka s 22-26 G jehlou

5. Malá vyvíjecí nádoba s víčkem (postačí 100 ml kádinka krytá plastovou membránou)

Postup

1. Vlijte dostatek etanolu do vyvíjecí nádoby (kádinky), abyste získali 3 – 4mm vrstvu rozpouštědla. Zakryjte nádobu (kádinku) plastovou membránou a nechte přibližně 10 minut ekvilibrovat.

2. Naneste 1 kapku etanolu pomocí 1 ml stříkačky s 22-26 G jehlou na hliníkovou TLC destičku 1,5 cm od dolního okraje. Skvrnu nenechte zaschnout.

3. Naneste 1 kapku roztoku z kitu na vrchol etanolové skvrny. Skvrnu vysušte. **Nezahřívejte.**

4. Vyvolejte destičku, jakmile rozpouštědlo doběhlo do vzdálenosti 5,0 cm od skvrny.

5. Odřízněte proužek 4,0 cm od dolního okraje a změřte počet impulzů každého kousku pomocí měřiče aktivity.

6. Vypočtěte % radiochemické čistoty jako:

$$\%\ \text{technecia-}(^{99m}\text{Tc})\ \text{sestamibi} = \frac{\text{(Aktivita vrcholového podílu)}}{\text{(Celková aktivita)}} \times 100$$

Radiochemická čistota musí být vyšší nebo rovna 94 %, jinak je připravený roztok nutno zlikvidovat.

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