

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

STAMICIS 1 mg komplet za pripravo radiofarmaka

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Radionuklid ni del kompleta.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml raztopine vsebuje 4,5 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

komplet za pripravo radiofarmaka

bel prašek

4. KLINIČNI PODATKI**4.1 Terapevtske indikacije**

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

Po radiooznačevanju z raztopino natrijevega (^{99m}Tc)pertehnetata dobite raztopino (^{99m}Tc)tehnecij-sestamibija, ki je indicirana za:

- **perfuzijsko scintigrafijo miokarda** za odkrivanje in lokalizacijo bolezni koronarnih arterij (angina pectoris in miokardni infarkt);
- **oceno globalne ventrikularne funkcije:** tehnika prvega prehoda za določanje iztisnega deleža in/ali z EKG sprožena, vodena preiskava SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) za vrednotenje iztisnega deleža, volumnov in gibljivosti območnih sten levega ventrikla;
- **scintimamografijo za potrjevanje suma raka dojke**, če so rezultati mamografije dvoumni, nezadostni ali nedoločni;
- **lokalizacijo čezmerno delujočega obščitničnega tkiva** pri bolnikih s ponavljajočo se ali trdovratno obliko tako primarnega kot sekundarnega hiperparatiroidizma ter pri bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom, ki so naročeni na prvi kirurški poseg na obščitničnih 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 lokalno določenih diagnostičnih referenčnih vrednosti (DRL – *Diagnostic Reference Level*), je treba utemeljiti.

Priporočen razpon aktivnosti za intravensko uporabo pri odraslem bolniku s povprečno telesno maso (70 kg) je:

Diagnoza zmanjšane koronarne perfuzije in miokardnega infarkta

Priporočeno območje dejavnosti za diagnozo ishemične bolezni srca v skladu z Evropskim priročnikom za nuklearno medicino EANM 2019 (Evropsko združenje za nuklearno medicino) je:

- Dvodnevni protokol: 300–600 MBq/študijo, če se uporablja običajna gama kamera Anger, ali 180–500 MBq, če se za zajem uporablja gama kamera, osredotočena na srce.
- Enodnevni protokol: 250–400 MBq za prvo injiciranje, trikrat več za drugo injiciranje, če se uporablja običajna gama kamera Anger, ali 150–300 MBq, če se za zajem uporablja gama kamera, osredotočena na srce.

V enodnevnem protokolu se ne sme uporabiti več kot skupno 1600 MBq, v dvodnevnem protokolu pa 1200 MBq. V enodnevnem protokolu se uporabita dve injekciji (med obremenitvijo in v fazi mirovanja), ki ju je treba dati s presledkom najmanj dveh ur, pri čemer zaporedje ni pomembno. Po injiciranju, ki je bilo izvedeno med obremenitvijo, je treba bolnika spodbujati k dodatni minuti vadbe (če je možno).

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

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

Ocena globalne ventrikularne funkcije: 600–800 MBq, ki se jih injicira v obliki bolusa.

Scintimamografija: 700–1000 MBq, ki se jih injicira v obliki bolusa, običajno v roko nasproti lezije.

Lokalizacija čezmerno delujočega obščitničnega tkiva:

Za dvofazno tehniko se injicira 400–900 MBq kot bolus. Običajna aktivnost je med 500–700 MBq.

Za tehniko subtrakcije z natrijevim pertehnetatom (^{99m}Tc): 75–110 MBq natrijevega pertehnetata (^{99m}Tc) z intravenskim dovajanjem, ki mu sledi 400–900 MBq (^{99m}Tc) sestamibija z intravenskim dovajanjem, ali 400–900 MBq (^{99m}Tc) sestamibija z intravenskim dovajanjem, ki mu sledi 150 MBq natrijevega pertehnetata (^{99m}Tc) z intravenskim dovajanjem.

Za tehniko subtrakcije z natrijevim jodidom (^{123}I): 7,5–15 MBq natrijevega jodida (^{123}I), ki se dovaja peroralno ali intravensko, 2 uri kasneje pa 400–900 MBq (^{99m}Tc) sestamibija z intravenskim dovajanjem.

Ledvična okvara

Količino uporabljene aktivnosti je treba skrbno pretehtati, saj je lahko pri teh bolnikih izpostavljenost sevanju večja.

Jetrna okvara

Na splošno je potrebna previdnost pri izbiri aktivnosti za bolnike z zmanjšano jetrno funkcijo; običajno se začne pri spodnji meji odmernega območja.

Pediatrična populacija

O uporabi pri otrocih in mladostnikih je treba skrbno razmisliti, ob upoštevanju kliničnih potreb, ter pretehtati koristi in tveganja v tej skupini bolnikov. Aktivnosti, ki se uporabljajo pri otrocih in mladostnikih, se lahko izračuna po priporočilih pediatrične kartice odmerjanja Evropskega združenja za nuklearno medicino (EANM - *European Association of Nuclear Medicine*); aktivnosti, ki se uporabljajo pri otrocih in mladostnikih, se lahko izračunajo tako, da izhodiščno aktivnost (za namene izračuna) pomnožite z večkratnikom odvisnim od telesne mase, večkratniki so navedeni v spodnji preglednici.

$A[\text{MBq}]$, ki se aplicira = izhodiščna aktivnost X večkratnik:

Izhodiščna aktivnost je 63 MBq, če se zdravilo uporabi za odkrivanje raka. Za kardiološko slikanje pri dvodnevem protokolu znaša najmanjša oziroma največja izhodiščna aktivnost 42 MBq oziroma 63 MBq, tako v fazi mirovanja kot med obremenitvijo. Za kardiološko slikanje pri enodnevem protokolu znaša izhodiščna aktivnost 28 MBq v fazi mirovanja in 84 MBq med obremenitvijo. Najmanjša aktivnost za katero koli preiskavo s slikanjem je 80 MBq.

Telesna masa [kg]	Večkratnik	Telesna masa [kg]	Večkratnik	Telesna masa [kg]	Večkratnik
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 se je treba ekstravazalnemu injiciranju tega radiofarmaka strogo izogibati.

Za večodmerno uporabo.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

To zdravilo je treba rekonstituirati pred dajanjem bolniku. Za navodila glede rekonstitucije in preverjanja radiokemijske čistoče zdravila pred dajanjem glejte poglavje 12.

Za pripravo bolnika glejte poglavje 4.4.

Zajemanje slik

Kardiološko slikanje

Slikanje naj se začne približno 30–60 min po injiciranju, da omogočite hepatobiliarni očistek. Daljši presledek bo mogoče potreben pri slikanju v fazi mirovanja ali med obremenitvijo, za katero se uporabi samo vazodilatatorje, ker obstaja tveganje za višje subdiafragmalne aktivnosti (^{99m}Tc)tehneacija. Ker ni dokazov o pomembnih spremembah koncentracije miokardnega označevalca ali njegovi prerazporeditvi, je slikanje možno do 6 ur po injiciranju. Preiskavo lahko opravite po enodnevnem ali dvodnevnem protokolu.

Prednostno je treba uporabiti tomografsko slikanje (SPECT) z ali brez proženja z EKG.

Scintimamografija

Optimalen čas začetka slikanja dojk je 5 do 10 minut po injiciranju tako, da bolnica/bolnik leži na boku in da dojka prosto visi.

Zdravilo se daje v veno na roki, ki je nasprotna dojki, pri kateri se sumi na abnormalnost. Če je bolezen na obeh dojkah, je najbolje, da se injekcija daje v dorzalno veno na stopalu.

Običajna gama kamera

Nato je treba bolnico/bolnika obrniti tako, da prosto visi nasprotna dojka in posneti lateralno sliko te dojke. Nato lahko posnamete še anteriorno sliko bolnice/bolnika, ki leži na hrbtu z rokami za glavo.

Kamera, namenjena slikanju dojk

V primeru uporabe kamere, namenjene slikanju dojk, je treba upoštevati ustrezen protokol, specifičen za napravo, da se doseže najboljša možna zmožljivost slikanja.

Slikanje obščitnice

Slikanje obščitnice je odvisno od izbranega protokola. Najpogosteje uporabljeni preiskavi sta odštevna tehnika in/ali tehnika dveh faz, ki se lahko izvajata hkrati.

Pri odštevni tehniki lahko za slikanje ščitnične žleze uporabite natrijev (^{123}I)jodid ali natrijev (^{99m}Tc)pertehnetat, saj delujoče ščitnično tkivo privzame ta radiofarmaka. Ta slika se z uporabo odštevne tehnike odšteje od slike (^{99m}Tc)tehneacij-sestamibija, kar ostane vidno po odštevanju je patološko čezmerno delujoče obščitnično tkivo.

Pri uporabi natrijevega jodida (^{123}I) se slike pridobijo istočasno, začnši 5 minut po injiciranju (^{99m}Tc) sestamibija. Slike se pregledajo vizualno, normalizirajo na ščitnične vrednosti, slike natrijevega jodida (^{123}I) pa se odštejejo od slik (^{99m}Tc) sestamibija.

Ko se uporablja natrijev pertehnetat (^{99m}Tc), se pridobivanje slike natrijevega pertehnetata (^{99m}Tc) začne 20–30 minut po injiciranju. Zajem slike (^{99m}Tc) sestamibija se začne 10–15 minut po injiciranju. Slike natrijevega pertehnetata (^{99m}Tc) se digitalno ali kognitivno odšteje od slik (^{99m}Tc) sestamibija.

Pri uporabi dvofazne tehnike se prva slika vratu in mediastinuma pridobi 10 minut pozneje. Po 1 do 2 urah obdobja izpiranja se ponovno opravi slikanje vratu in mediastinuma.

Planarne slike se lahko dopolnijo z zgodnjimi in zakasnenimi slikami SPECT ali SPECT/CT.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na katero koli sestavino označenega radiofarmaka.

V preiskavah scintigrafije miokarda med obremenitvijo je treba upoštevati splošne kontraindikacije, povezane z indukcijo ergometrične ali farmakološke obremenitve.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Morebitne preobčutljivostne ali anafilaktične reakcije

Če se pojavijo preobčutljivostne ali anafilaktične reakcije, je treba nemudoma prekiniti dajanje tega zdravila in po potrebi začeti z intravenskim zdravljenjem. Da je omogočeno takojšnje ukrepanje v nujnih primerih, morajo biti takoj na voljo potrebna zdravila in oprema, kot sta endotrahealna cevka in ventilator.

Utemeljitev koristi in tveganj za posameznika

Pri vsakem bolniku mora verjetna korist upravičiti izpostavljenost sevanju. Uporabljena aktivnost mora biti v vsakem primeru najnižja možna, ki še omogoča pridobitev želenih diagnostičnih informacij.

Ledvična ali jetrna okvara

Pri teh bolnikih je treba skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji, saj je mogoča večja izpostavljenost sevanju (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Ker je učinkovit odmerek na MBq večji kot pri odraslih, je treba skrbno razmisliti glede indikacije (glejte poglavje 11).

Priprava bolnika

Bolnik mora biti pred začetkom preiskave dobro hidriran, v prvih nekaj urah po pregledu pa ga je treba spodbujati, naj urinira tako pogosto, kot je mogoče, da se zmanjša sevanje.

Kardiološko slikanje

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

Interpretacija slik (^{99m}Tc)tehnecij-sestamibija

Interpretacija scintimamografije

Scintimamografija morda ne odkrije vseh lezij v dojkah s premerom manj kot 1 cm, saj je občutljivost (^{99m}Tc)tehnecij-sestamibija za odkritje teh lezij majhna. Negativen rezultat preiskave ne izključuje raka dojke, zlasti pri tako majhnih lezijah.

Po postopku

V prvih 24 urah po injiciranju je treba prepovedati bližnje stike z dojenčki in nosečnicami.

Posebna opozorila

V preiskavah scintigrafije miokarda med obremenitvijo je treba upoštevati splošne kontraindikacije in previdnostne ukrepe, povezane z indukcijo ergometrične ali farmakološke obremenitve (stresa).

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

Za previdnostne ukrepe v zvezi z nevarnostjo za okolje glejte poglavje 6.6.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila za srce

Zdravila, ki vplivajo na funkcijo miokarda in/ali pretok krvi, lahko povzročijo lažne negativne rezultate diagnostike bolezni koronarnih arterij. Še zlasti antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci kalcijevih kanalčkov zmanjšajo porabo kisika in zato vplivajo tudi na perfuzijo, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta pa tudi zavirajo dvig srčne frekvence in krvnega tlaka med obremenitvijo. Zato je treba pri interpretaciji rezultatov scintigrafske preiskave upoštevati sočasno uporabljena zdravila. Upoštevati je treba priporočila v ustreznih smernicah glede ergometričnih ali farmakoloških obremenitvenih testov.

Zaviralci protonske črpalke

Pokazalo se je, da je uporaba zaviralcev protonske črpalke pomembno povezana s kopičenjem zdravila Technescan Sestamibi v želodčni steni. Zaradi njene lege v bližini spodnje stene miokarda to lahko vodi do lažno negativnih ali lažno pozitivnih ugotovitev in posledično do netočne diagnoze. Priporočljivo je vsaj 3-dnevno prenehanje jemanja pred preiskavo.

Izdelki z jodom

Če uporabljate odštevno tehniko za slikanje čezmerno delujočega obščitničnega tkiva, se bo, ob nedavni uporabi rentgenskega kontrastnega sredstva, ki vsebuje jod, zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje hiper- ali hipotiroidizma, ali več drugih zdravil, verjetno zmanjšala kakovost slikanja ščitnice, odštevanje pa bo celo onemogočeno. Za celoten seznam zdravil z morebitnim medsebojnim delovanjem glejte povzetka glavnih značilnosti zdravila za natrijev (^{123}I)jodid oziroma natrijev ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)pertehnetat.

Pediatrska populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Pri načrtovanju dajanja radiofarmakov ženski v rodni dobi je pomembno ugotoviti, ali je ženska noseča. Pri vsaki ženski, kateri je izostala menstruacija, je treba domnevati, da je noseča, dokler se ne dokaže nasprotno. Če obstaja negotovost glede morebitne nosečnosti (če ženska ni dobila menstruacije, če je menstruacija zelo neredna itd.), je treba bolnico seznanimi z možnostjo uporabe alternativnih tehnik (če so na voljo), ki ne vključujejo uporabe ionizirajočega sevanja.

Nosečnost

Postopki z radionuklidi, opravljeni na nosečnicah, pomenijo odmerke sevanja tudi za plod. Med nosečnostjo se zato izvajajo samo nujne preiskave, pri katerih verjetne koristi bistveno presegajo tveganje za mater in plod.

Dojenje

Pred dajanjem radiofarmaka doječi materi je treba razmisliti o možnosti preložitve dajanja radionuklida, dokler mati ne neha dojit, in o izbiri najustrežnejšega radiofarmaka ob upoštevanju izločanja aktivnosti v materino mleko. Če je uporaba nujna, je treba dojenje prekiniti za 24 ur, izločeno mleko pa zavreči.

V prvih 24 urah po injiciranju je treba prepovedati bližnje stike z dojenčki.

Plodnost

Študij o plodnosti niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

V naslednji preglednici so prikazane kategorije pogostnosti neželenih učinkov, ki so navedene v tem poglavju:

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

Bolezni imunskega sistema:

Redki: hude preobčutljivostne reakcije, kot so dispneja, hipotenzija, bradikardija, astenija in bruhanje (ponavadi v dveh urah po uporabi zdravila), angioedem. Druge preobčutljivostne reakcije (alergijske reakcije na koži in sluznicah z eksantemom (pruritus, urtikarija, edem), vazodilatacija).

Zelo redki: druge preobčutljivostne reakcije so bile opisane pri bolnikih s povečano nagnjenostjo.

Bolezni živčevja:

Občasni: glavobol

Redki: konvulzije (kmalu po uporabi zdravila), sinkopa

Srčne bolezni:

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

Redki: aritmija

Bolezni prebavil:

Občasni: navzea

Redki: bolečine v trebuhu

Bolezni kože in podkožja:

Redki: lokalne reakcije na mestu injiciranja, hipoestezija in parestezija, rdečica.

Neznana pogostnost: multififormni eritem

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

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

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

Druge bolezni

Izpostavljanje ionizirajočemu sevanju je povezano s pojavom raka in z možnostjo razvoja dednih okvar.

Ker je efektivni odmerek približno 13,0 mSv ob največji priporočeni aktivnosti 1600 MBq (400 MBq v mirovanju in 1200 MBq v stresu) za 1-dnevni protokol, se pričakuje, da se bodo ti neželeni učinki pojavili z majhno verjetnostjo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

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 uporabe prevelikega odmerka sevanja (^{99m}Tc)tehnečij-sestamibija je treba odmerek, ki ga bolnik absorbira, kjer je mogoče, čim bolj zmanjšati, in sicer tako da bolnik poveča izločanje radionuklida iz telesa s pogostim uriniranjem in odvajanjem blata. Morda vam bo v pomoč, da ocenite efektivni odmerek, ki je bil uporabljen.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: radiodiagnostiki; spojine, označene s ^{99m}Tc (tehnečij-99m), oznaka ATC: V09GA01.

Farmakodinamični učinki

Pri kemijskih koncentracijah, ki se uporabljajo za diagnostične preiskave, raztopina (^{99m}Tc)tehnečij-sestamibija ne kaže farmakodinamične aktivnosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po rekonstituciji z natrijevim (^{99m}Tc)pertehnetatom se oblikuje naslednji kompleks (^{99m}Tc)tehnećij-sestamibija:



Bioporaćdelitev

(^{99m}Tc)tehnećij-sestamibi iz krvi se hitro poraćdeli v tkivo: 5 minut po injiciranju v krvnem obtoku ostane samo še okrog 8 % injiciranega odmerka. Pri fiziološki poraćdelitvi je mogoče zaznati opazno koncentracijo (^{99m}Tc)tehnećij-sestamibija *in vivo* v več organih. Še zlasti je normalni privzem označevalca očiten pri žlezah slinavkah, ščitnici, miokardu, jetrih, žolčniku, tankem in debelem črevesu, ledvicah, sečnem mehurju, horoidnem pleksusu in skeletnih mišicah, občasno pa pri prsnih bradavicah. Šibek homogeni privzem v dojkah ali pazduhah je normalen.

Perfuzijska scintigrafija miokarda

(^{99m}Tc)tehnećij-sestamibi je kationski kompleks, ki pasivno prehaja skozi kapilarno in celično membrano. Znotraj celice je lokaliziran v mitohondrijih, kjer je ujet, retencija pa temelji na nepoškodovanih mitohondrijih, ki odraćajo viabilne mišićne celice. Po intravenskem injiciranju se poraćdeli znotraj miokarda glede na perfuzijo miokarda in viabilnost. Privzem v miokardu, ki je odvisen od koronarnega pretoka, je 1,5 % injiciranega odmerka med obremenitvijo in 1,2 % injiciranega odmerka v fazi mirovanja. Vendar pa ireverzibilno poškodovane celice ne privzemajo (^{99m}Tc)tehnećij-sestamibija. Hipoksija znića raven miokardne ekstrakcije. Prerazporećitev je zelo majhna, zato so potrebna ločena injiciranja za preiskave med obremenitvijo in v fazi mirovanja.

Scintimamografija

Privzem (^{99m}Tc)tehnećij-sestamibija v tkivih je odvisen predvsem od ožiljenosti, ki je ponavadi povećana v tumorskem tkivu. (^{99m}Tc)tehnećij-sestamibi se kopići v raznih neoplazmah, najbolj izrazito pa v mitohondrijih. Njegov privzem je povezan s povećano presnovo, ki je odvisna od energije, in proliferacijo celic. Kopićenje spojine v celicah se zmanjša v primeru čezmernega izraćanja beljakovin, ki so odporne na več zdravil.

Slikanje obšćitnice s čezmerno delujoćim tkivom

(^{99m}Tc)tehnećij-sestamibi se lokalizira tako v obšćitnićno tkivo kot tudi v delujoće šćitnićno tkivo, vendar se ponavadi iz normalnega šćitnićnega tkiva hitreje izpere kot iz nenormalnega obšćitnićnega tkiva.

Izloćanje

Izloćanje (^{99m}Tc)tehnećij-sestamibija poteka većinom a skozi ledvice in hepatobiliarni sistem. Aktivnost (^{99m}Tc)tehnećij-sestamibija iz žolćnika se pojavi v črevesju v eni uri po injiciranju. Približno 27 % injiciranega odmerka se izloći skozi ledvice po 24 urah, približno 33 % injiciranega odmerka pa se izloći z blatom v 48 urah. Farmakokinetika pri bolnikih z ledvićno ali jetrno okvaro ni bila doloćena.

Razpolovni čas

Biološki razpolovni čas v miokardu za (^{99m}Tc)tehnećij-sestamibi je približno 7 ur v fazi mirovanja in med obremenitvijo. Efektivni razpolovni čas (ki vkljućuje biološki in fizikalni razpolovni čas) je približno 3 ure za srce in približno 30 minut za jetra.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Pri podganah, ki so 28 dni prejemale odmerke rekonstituiranega kompleta 0,42 mg/kg (30-kratnik MHD), in psih, ki so 28 dni prejeli 0,07 mg/kg (5-kratnik MHD), se niso pojavili z zdravljenjem povezani učinki. Pri večkratnih odmerkih so se v obdobju 28 dni prvi simptomi toksičnosti pojavili med dajanjem 150-kratnika dnevnega odmerka.

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

Študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja in razvoja niso izvedli.

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

Pri citotoksičnih koncentracijah v testu človeških limfocitov so opazili povečanje števila kromosomskih aberacij. V *in vivo* testu mišjega mikronukleusa pri koncentraciji 9 mg/kg niso opazili genotoksičnega delovanja.

Študij za oceno kancerogenega potenciala radiofarmacevtskega kompleta niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

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

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega in radioaktivno označenega zdravila glejte poglavje 6.3.

Radiofarmaki se morajo shranjevati v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih materialih.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

15 ml večodmerna steklena viala, borosilikatno steklo tipa I, zaprta z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijevo zaporko.

Velikost pakiranja: 5 vial

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Splošna opozorila

Radiofarmake smejo sprejeti, uporabljati in dajati samo pooblašcene osebe v določenih kliničnih okoljih. Za njihovo sprejemanje, shranjevanje, uporabo, prenos in odstranjevanje veljajo predpisi in/ali ustrezna dovoljenja lokalnega pristojnega organa.

Radiofarmake je treba pripraviti na način, ki bo zadoščal zaščiti pred sevanjem in farmacevtskim zahtevam glede kakovosti. Treba je sprejeti ustrezne ukrepe za zagotavljanje aseptičnih pogojev.

Vsebina vial je namenjena samo za pripravo (^{99m}Tc)tehnecij-sestamibija in se ne sme neposredno aplicirati bolniku brez predhodne priprave.

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

Če je kadar koli med pripravo tega zdravila ogrožena neoporečnost vial, je ne smete uporabiti.

Postopke dajanja je treba izvajati tako, da se čim bolj zmanjša tveganje za kontaminacijo zdravila in obsevanje osebja. Ustrezna zaščita je obvezna.

Vsebina kompleta pred sproti pripravo ni radioaktivna. Vendar je treba po dodajanju natrijevega (^{99m}Tc)pertehnetata zagotoviti ustrezno zaščito končnega pripravka.

Dajanje radiofarmakov predstavlja tveganje za druge osebe, zaradi izpostavljenosti zunanjemu sevanju ali kontaminacije, zaradi razlitja urina, bruhanja ali katere koli druge biološke tekočine. Zato je potrebno zagotoviti zaščitne ukrepe 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

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

5363-I-1952/09

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. 12. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 5. 2. 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08.04.2024

11. DOZIMETRIJA

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

Spodaj navedeni podatki so povzeti po ICRP 128 in izračunani glede na naslednje predpostavke: učinkovina po intravenskem injiciranju hitro preide iz krvi in se v glavnem kopiči v mišičju (vključno s srcem), jetrih in ledvicah, v manjši meri pa tudi v žlezah slinavkah in ščitnici. Če se snov injicira med obremenitvijo, se privzem v srce in skeletne mišice znatno poveča, privzem v vse druge organe in tkiva pa je ustrezno manjši. Učinkovina se izloča skozi jetra oz. ledvice v razmerju 75 % oz. 25 %.

Organ	Absorbirani odmerki glede na uporabljeno aktivnost [mGy/MBq] (preiskovanec v fazi mirovanja)				
	Odrasel bolnik	15 let	10 let	5 let	1 leto
Nadledvične žleze	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Površina kosti	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Možgani	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Dojka	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Stena žolčnika	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Gastrointestinalni trakt:					
Stena želodca	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Stena tankega črevesa	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Stena kolona	0,024	0,031	0,050	0,079	0,015
Stena zgornjega debelega črevesa	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
Stena spodnjega debelega črevesa	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Srčna stena	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Ledvice	0,036	0,043	0,059	0,085	0,015
Jetra	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Pljuča	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Mišice	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Požiralnik	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Jajčnika	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Trebušna slinavka	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
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
Priželjci	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Ščitnica	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Stena sečnega mehurja	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Maternica	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Drugi organi	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Efektivni odmerki [mSv/MBq]	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Organ	Absorbirani odmerek glede na uporabljeno aktivnost [mGy/MBq] (obremenitev)				
	Odrasel bolnik	15 let	10 let	5 let	1 leto
Nadledvične žleze	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Površina kosti	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Možgani	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Dojka	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Stena žolčnika	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Gastrointestinalni trakt:					
Stena želodca	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Stena tankega črevesa	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Stena kolona	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
Stena zgornjega debelega črevesa	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13
Stena spodnjega debelega črevesa	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099
Srčna stena	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Ledvice	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Jetra	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Pljuča	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Mišice	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Požiralnik	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Jajčnika	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Trebušna slinavka	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
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
Stena sečnega mehurja	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
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 frekvenco uriniranja 3,5 ure pri odraslih.

Kardiološko slikanje

Efektivni odmerek, ki izhaja iz aplikacije maksimalne priporočene aktivnosti 1600 MBq (^{99m}Tc)tehneций-sestamibija za odraslo osebo s telesno maso 70 kg, je približno 13,0 mSv pri enodnevnem protokolu z aplikacijo 400 MBq v fazi mirovanja in 1200 MBq med obremenitvijo.

Pri tej prejeti aktivnosti 1600 MBq tipični odmerek sevanja za ciljni organ, srce, znaša 11,2 mGy, tipični odmerki sevanja za kritične organe, žolčnik, ledvici oz. zgornje debelo črevo pa znašajo 55,2 mGy, 45,6 mGy oziroma 37,2 mGy.

Efektivni odmerek, ki izhaja iz aplikacije maksimalne priporočene aktivnosti 1200 MBq (600 MBq v fazi mirovanja in 600 MBq med obremenitvijo) (^{99m}Tc)tehnecij-sestamibija pri dvodnevnem protokolu za odraslo osebo s telesno maso 70 kg, znaša približno 10,1 mSv.

Pri tej prejeti aktivnosti 1200 MBq tipični odmerek sevanja za ciljni organ, srce, znaša 8,1 mGy, tipični odmerki sevanja za kritične organe, žolčnik, ledvici in zgornje debelo črevo pa znašajo 43,2 mGy, 37,2 mGy oziroma 29,4 mGy.

Scintimamografija

Efektivni odmerek, ki izhaja iz aplikacije maksimalne priporočene aktivnosti 1000 MBq (^{99m}Tc)tehnecij-sestamibija za odraslo osebo s telesno maso 70 kg, znaša približno 9 mSv.

Pri prejeti aktivnosti 1000 MBq tipični odmerek sevanja za ciljni organ, dojko, znaša 3,8 mGy, tipični odmerki sevanja za kritične organe, žolčnik, ledvici oz. zgornje debelo črevo pa znašajo 39 mGy, 36 mGy oziroma 27 mGy.

Slikanje obščitnic

Efektivni odmerek, ki izhaja iz aplikacije maksimalne priporočene aktivnosti 900 MBq (^{99m}Tc)tehnecij-sestamibija za odraslo osebo s telesno maso 70 kg, znaša približno 8,1 mSv.

Pri prejeti aktivnosti 900 MBq tipični odmerek sevanja za ciljni organ, ščitnico, znaša 4,8 mGy, tipični odmerki sevanja za kritične organe, žolčnik, ledvici oz. zgornje debelo črevo, znašajo 35,1 mGy, 32,4 mGy oziroma 24,3 mGy.

12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

Odvzem je treba opraviti v aseptičnih pogojih. Vial ne smete odpreti, dokler ne razkužite zamaška, raztopino pa je treba odvzeti skozi zamašek z enoodmerno injekcijsko brizgo, opremljeno z ustrezno zaščito in sterilno iglo za enkratno uporabo, ali z uporabo odobrenega avtomatskega sistema za aplikacijo.

Če je neoporečnost vial ogrožena, zdravila ne smete uporabiti.

Navodilo za pripravo (^{99m}Tc)tehnecij-sestamibija

(^{99m}Tc)tehnecij-sestamibi pridobljen iz kompleta je treba pripraviti po naslednjem postopku v skladu s pravili aseptičnega dela in zaščite pred sevanjem:

Način priprave

A. Postopek z vretjem

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

5. Močno stresite s približno 5 do 10 hitrimi gibi gor-dol.
 6. Vzemite vialo iz svinčenega ščitnika in jo postavite **pokonci** v primerno vodno kopel z vrelo vodo tako, da viala ni neposredno v stiku z dnom kopeli. Pustite v vreli vodi 10 minut. Kopel mora imeti svinčeni ščitnik. Čas 10 minut začnite odšteti, ko voda **začne znova vreti**.
- Opomba:** Viala **mora** med vretjem ostati v pokončnem položaju. Uporabite takšno vodno kopel, da bo zamašek nad gladino vode.
7. Vzemite vialo iz vodne kopeli in jo pustite, da se 15 minut ohlaja.
 8. Pred uporabo s prostim očesom preverite, da v viali ni delcev oz. da vsebina ni spremenila barve.
 9. (^{99m}Tc)tehnecij-sestamibi aseptično odvzemite v sterilno brizgo, ki je opremljena s ščitnikom. Uporabite v 10 urah po pripravi.
 10. Pred dajanjem bolniku je treba preveriti radiokemijsko čistočo po spodaj opisani metodi tankoplastne radiokromatografije (radio TLC).

B. Postopek z grelnim blokom

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

Kontrola kakovosti

Metoda

tankoplastna kromatografija

Materiali

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

Postopek

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

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

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

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