

## SOUHRN ÚDAJU O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**CARDIO - SPECT kit**

0,5 mg/lahvička

Kit pro radiofarmakum

### 2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje cupri tetramibi tetrafluoroboras 0,5 mg ([Tetrakis(2-methoxy-2-methylpropyl-1 isokyanid)Cu(I)] tetrafluoroboras).

Radionuklid není součástí kitu.

Pomocná látka se známým účinkem: 5,3 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Kit pro radiofarmakum.

Bílý lyofilizovaný prášek k rekonstituci injekčním roztokem technecistanu-(<sup>99m</sup>Tc) sodného (není součástí kitu).

### 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-(<sup>99m</sup>Tc) sodného je získaný roztok technecium-(<sup>99m</sup>Tc) sestamibi indikován pro:

- scintigrafii perfuze myokardu, pro detekci a lokalizaci onemocnění koronárních artérií (angina pectoris a infarkt myokardu)
- stanovení globální funkce levé srdeční komory, techniku prvního průchodu pro stanovení ejekční frakce a/nebo vyšetření metodou EKG hradlovaného SPECT u pro stanovení ejekční frakce a objemů levé komory a regionální pohyblivosti srdeční stěny
- 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 pacienti*

Dávkování se může lišit v závislosti na parametrech 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 tkáň*

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

Dávkování se může lišit v závislosti na parametrech 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 radiální 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 (<sup>99m</sup>Tc). Neexistuje důkaz významných změn radiofarmaka v myokardu ve sledovaných koncentracích nebo redistribuci, 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 břicho 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 ( $^{123}\text{I}$ ), 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 ( $^{123}\text{I}$ ), podává se perorálně 10 až 20 MBq. Čtyři hodiny po podání se může provést zobrazení krku a hrudníku. Po snímání obrazu s jodidem sodným ( $^{123}\text{I}$ ) 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 ( $^{123}\text{I}$ ). 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 zvláštní 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-(<sup>99m</sup>Tc) sestamibi, což se projeví při zobrazení nižší aktivitou v játrech.

Interpretace zobrazování pomocí přípravku technecium-(<sup>99m</sup>Tc) sestamibi

Interpretace scintimamografie

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

Po vyšetření

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 indukcí 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, které ovlivňují činnost myokardu a/nebo krevní oběh, mohou způsobit falešně negativní výsledky v diagnóze ischemické choroby srdeční. Zejména beta-blokátory a kalcioví antagonisté snižují spotřebu kyslíku, čímž také ovlivňují perfuzi a beta-blokátory 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.

Pokud je pro zobrazování hyperfunkční parathyreoidní tkáně 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 sniží kvalitu zobrazení štítné žlázy a dokonce znemožní provést odečtení. Úplný seznam možných interakcí s léčivými přípravky je uveden v Souhrnu údajů o přípravku pro jodid sodný (<sup>123</sup>I) nebo technecistan sodný (<sup>99m</sup>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 oddálení 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

Cardio-Spect kit 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 predisponovaných pacientů byly popsány další reakce hypersenzitivity.

##### *Poruchy nervového systému:*

Méně časté: bolest hlavy

Vzácné: záchvaty (krátce po aplikaci), 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 nádorového onemocnění a možným vývojem dědičných vad.

Jelikož je efektivní dávka podávaná 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

## 4.9. Předávkování

V případě podání nadměrné radioaktivní dávky přípravku technecium-(<sup>99m</sup>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 (<sup>99m</sup>Tc), ATC kód: V09GA01.

Farmakodynamické účinky

Při chemických koncentracích používaných pro diagnostické vyšetření se u roztoku technecia-(<sup>99m</sup>Tc) sestamibi neukázalo, že má farmakodynamický účinek.

### 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Po rekonstituci roztokem technecistanu (<sup>99m</sup>Tc) sodného se vytvoří následující komplex technecium-(<sup>99m</sup>Tc) sestamibi:

[<sup>99m</sup>Tc (MIBI)<sub>6</sub>]<sup>-</sup> kde: MIBI = 2-methoxyisobutylisonitril

Biologická distribuce

Technecium-(<sup>99m</sup>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-(<sup>99m</sup>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-(<sup>99m</sup>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-(<sup>99m</sup>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-(<sup>99m</sup>Tc) sestamibi závisí především na vaskularizaci, která je obecně v nádorové tkáni vyšší. Technecium-(<sup>99m</sup>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-(<sup>99m</sup>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-(<sup>99m</sup>Tc) sestamibi dochází většinou v ledvinách a hepatobiliárním systému. Aktivita technecia-(<sup>99m</sup>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-<sup>99m</sup>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)<sub>4</sub>BF<sub>4</sub>) u samic potkanů. To odpovídá 500násobku maximální dávky pro člověka (MHD), která činí 0,014 mg/kg pro dospělou 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 MHD) 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)<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> 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  
Dekahydrát difosforečnanu sodného  
Monohydrát cystein-hydrochloridu  
Glycin  
Chlorid sodný

### 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

18 měsíců

Doba použitelnosti je uvedena na vnitřním a vnějším obalu.

Doba použitelnosti značeného přípravku je 8 hodin po rekonstituci injekcí Technecistanu-<sup>99m</sup>Tc) sodného. Značený přípravek uchovávejte při teplotě do 25°C.

### 6.4. Zvláštní opatření pro uchování

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

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



## 6.5. Druh obalu a obsah balení

Vnitřní obal je bezbarvá injekční lahvička k opakovanému odběru z borosilikátového skla hydrolytické třídy I, uzavřená pryžovou zátkou a plastiko-hliníkovým (polypropylen-hliníkovým) uzávěrem zahnutým pod okraj lahvičky.

Vnější obal je papírová krabička s vnitřní papírovou fixační vložkou.

Balení po: 1 lahvičce  
3 lahvičkách  
6 lahvičkách  
12 lahvičkách

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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-<sup>(99m)</sup>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 přidání technecistanu-<sup>(99m)</sup>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

MEDI-RADIOPHARMA Ltd.  
Szamos u. 10-12  
2030 Érd  
Maďarsko

Tel.: 0036-23-521-261  
Fax: 0036-23-521-260  
E-mail: mediradiopharma-ltd@t-online.hu

## 8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO

88/884/92-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 30.12.1992

Datum posledního prodloužení registrace: 27. 8. 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

5.6.2015

## 11. DOZIMETRIE

Technecium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) 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 ( $^{99}\text{Tc}$ ) 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 hromadí 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.

### Absorbovaná dávka na jednotku podané aktivity (mGy/MBq) (v klidu)

Absorbovaná dávka na jednotku podané aktivity (mGy/MBq) (v klidu)					
Orgán	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	0,15
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
Slivka 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
<b>Efektivní dávka</b>	<b>0,0090</b>	<b>0,012</b>	<b>0,018</b>	<b>0,028</b>	<b>0,053</b>
<b>(mSv/MBq)</b>					

<b>Absorbovaná dávka na jednotku podané aktivity (mGy/MBq) (zátěžový test)</b>					
<b>Orgán</b>	<b>Dospělý</b>	<b>15 let</b>	<b>10 let</b>	<b>5 let</b>	<b>1 rok</b>
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
<b>Gastrointestinální trakt:</b>					
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 dřev	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
<b>Efektivní dávka (mSv/MBq)</b>	<b>0.0079</b>	<b>0.010</b>	<b>0.016</b>	<b>0.023</b>	<b>0.045</b>

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

#### *Zobrazování srdce*

Efektivní dávka vyplývající z aplikace maximální doporučené aktivity 2 000 MBq technecia-(<sup>99m</sup>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-(<sup>99m</sup>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-(<sup>99m</sup>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- $^{99m}\text{Tc}$  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 NA POUŽITÍ PŘÍPRAVKU

Natáhnutí roztoku do injekční stříkačky je třeba provést za aseptických podmínek. Injekční lahvička nesmí být otevřena dříve, než byla gumová zátka lahvičky vydezinfikována. Roztok je třeba natáhnout do injekční stříkačky přes uzávěr za pomoci injekční 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.

### Příprava injekce

1. Injekční lahvičku s lyofilizovanou směsí vložte do olověného kontejneru.
2. Za aseptických podmínek přidejte do lahvičky injekci technecistanu ( $^{99m}\text{Tc}$ ) sodného o aktivitě 0,37 - 15 GBq v objemu 2 - 5 ml. Před odejmutím injekční stříkačky odsajte z lahvičky stejné množství dusíku pro vyrovnání tlaku v lahvičce.

#### **Nepoužívejte odvzdušňovací jehlu!**

3. Lyofilizovanou směs rozpust'ete promícháním po dobu 10 vteřin.
4. Lahvičku umístěte do stíněné vroucí vodní lázně a zahřívajte ji po dobu 10 minut od opětovného uvedení lázně do varu.
5. Poté přemístěte lahvičku do stíněného prostoru a ponechte ji zde 15 minut do ochlazení na pokojovou teplotu.
6. Stanovte radiochemickou čistotu.
7. Použitelnost značeného přípravku je 8 hodin po rekonstituci. Během této doby množství značeného přípravku  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI by mělo být  $\geq 94\%$ .
8. V případě potřeby je možné přípravek naředit 1 – 3 ml sterilního 0,9 % roztoku chloridu sodného.

### Charakteristika injekce

Objem	2 – 5 ml
Barva	bezbarvá až lehce opaleskující
pH	6,0 – 6,5

### Stanovení radiochemické čistoty

(extrakce lipofilního  $^{99m}\text{Tc}$  - MIBI komplexu do chloroformu)

Do zkumavky, která obsahuje 3,0 ml chloroformu a 2,9 ml izotonického roztoku chloridu sodného se přidá 0,1 ml značeného přípravku a uzavře se. Intenzivně se promíchá po dobu 1 minuty a zkumavka se ponechá 1 - 2 minuty v klidu, pro separaci fází. Poté se kvantitativně přenesou jedna vrstva do jiné zkumavky. Ve vhodném přístroji se změří aktivita obou fází (chloroformové a vodné).

### Výpočet radiochemické čistoty je daný vztahem

$$\% \text{ lipofilního } ^{99m}\text{Tc} - \text{MIBI komplexu} = \frac{\text{Aktivita chloroformové frakce}}{\text{Aktivita obou frakcí}} \times 100$$

Lipofilní  $^{99m}\text{Tc}$  - MIBI komplex je rozpuštěn v chloroformové frakci a všechny kontaminanty v izotonickém roztoku chloridu sodného.

Množství lipofilního komplexu  $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI by mělo být  $\geq 94\%$ .