SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

STAMICIS 1 mg
kit na rádiofarmakum

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg tetrafluórboritanu tetramibimeďného.

Rádionuklid nie je súčasťou kitu.

Pomocné látky so známym účinkom:
Jeden ml roztoku obsahuje 4,5 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Kit na rádiofarmakum

Biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tento liek je určený len na diagnostické použitie. Je indikovaný dospelým. Pre pediatrickú populáciu, pozri časť 4.2.

Po rádionuklidovom označení s roztokom technecistanu (^{99m}Tc) sodného je získaný roztok technécium (^{99m}Tc) sestamibu indikovaný na:

- **Myokardiálnu perfúznu scintigrafiu** na detekciu a lokalizáciu ochorenia koronárnej tepny (angína pektoris a infarkt myokardu).
- **Vyhodnotenie celkovej ventrikulárnej funkcie.** Technika prvého prechodu na určenie ejekčnej frakcie a/alebo synchronizovaného zobrazenia SPECT aktivovaného EKG na vyhodnotenie ľavej ventrikulárnej ejekčnej frakcie, objemov a regionálneho pohybu steny.
- **Scintimamografiu na detekciu suspektnej rakoviny prsníka** keď je mamografia neurčitá, nedostatočná alebo neistá.
- **Lokalizáciu nadmerne aktívneho prištítneho tkaniva** u pacientov s recidivujúcim alebo pretrvávajúcim ochorením v prípade primárnej aj sekundárnej hyperparatyreózy a u pacientov s primárnou hyperparatyreózou naplánovanú na počiatočný chirurgický zákrok prištítnych teliesok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Populácia dospelých a starších osôb
Dávkovanie sa môže líšiť v závislosti od charakteristík gamakamery a rekonštrukčných modalít. Injekčné podanie aktivít väčších ako lokálne DRH (Diagnostic Reference Levels, diagnostické referenčné hladiny) musí byť opodstatnené.
Odporúčaný rozsah aktivity pre intravenózne podanie dospelému pacientovi s priemernou telesnou hmotnosťou (70 kg):

Diagnostika zníženej koronárnej perfúzie a infarktu myokardu
Odporúčaný rozsah aktivity pre diagnostiku ischemickej choroby srdca podľa Európskeho sprievodcu nukleárnou medicínou EANM 2019 (Európska asociácia nukleárnej medicíny) je:

– Dvojdňový protokol: 300 - 600 MBq/štúdia, ak sa používa konvenčná gama kamera Anger, alebo 180 - 500 MBq, ak sa na snímanie používa špeciálna kardiologická gama kamera
– Jednodňový protokol: 250 - 400 MBq pre prvú injekciu, trikrát viac pre druhú injekciu, ak sa používa konvenčná gama kamera Anger, alebo 150 - 300 MBq, ak sa na snímanie používa špeciálna kardiologická gama kamera.

Celkovo sa nemá podávať viac ako 1600 MBq v rámci jednodňového protokolu a 1200 MBq v rámci dvojdňového protokolu. Pri jednodňovom protokole sa majú podať dve injekcie (pri záťaži a v pokoji) aspoň dve hodiny po sebe, pričom sa môžu podať v ľubovoľnom poradí. Po záťažovej injekcii sa odporúča cvičiť ešte ďalšiu jednu minútu (ak je to možné).

Na diagnostiku infarktu myokardu zvyčajne postačuje jedna injekcia v pokoji.

Na diagnostiku ischemickej choroby srdca sú potrebné dve injekcie (pri záťaži a v pokoji), aby sa odlíšila prechodne znížená myokardiálna absorpcia od trvalej.

Vyhodnotenie celkovej ventrikulárnej funkcie: 600 – 800 MBq, podáva sa ako bolusová dávka.

Scintimamografia 700 – 1 000 MBq, podáva sa ako bolusová dávka zvyčajne do opačného ramena, ako je lézia.

Lokalizácia nadmerne aktívneho prištítneho tkaniva: Pri dvojfázovej technike sa podáva 400 - 900 MBq ako bolus.
Typická aktivita je v rozsahu 500 – 700 MBq.
Pri subtrakčnej technike s technecistanom sodným (^{99m}Tc): 75 - 110 MBq technecistanu sodného (^{99m}Tc) intravenóznym podaním, po ktorom nasleduje 400 - 900 MBq technécium (^{99m}Tc) sestamibu intravenóznym podaním, alebo 400 - 900 MBq technécium (^{99m}Tc) sestamibu intravenóznym podaním, po ktorom nasleduje 150 MBq technecistanu sodného (^{99m}Tc) intravenóznym podaním.
Pri subtrakčnej technike s jodidom sodným (^{123}I): 7,5 - 15 MBq jodidu sodného (^{123}I) podávaného perorálne alebo intravenózne a o 2 hodiny neskôr 400 - 900 MBq technécium (^{99m}Tc) sestamibu podávaného intravenózne.

Porucha funkcie obličiek
Vyžaduje sa dôkladné zváženie aktivity, ktorá sa má podať, pretože u týchto pacientov je možná zvýšená radiačná expozícia.

Porucha funkcie pečene
Vo všeobecnosti platí, že výber aktivity pre pacientov so zhoršenou funkciou pečene musí byť obozretný a zvyčajne začína na dolnej hranici rozsahu dávkovania.

Pediatrická populácia
Použitie u detí a dospievajúcich sa musí dôkladne zvážiť na základe klinických potrieb a vyhodnotenia pomeru rizika a prínosu v tejto skupine pacientov. Aktivity podávané deťom a dospievajúcim možno vypočítať podľa odporúčaní uvedených v karte dávkovania pre pediatrických pacientov vydanej Európskou asociáciou pre nukleárnu medicínu (European Association of Nuclear Medicine, EANM); aktivitu podávanú deťom a dospievajúcim možno vypočítať vynásobením východiskovej aktivity (na účely výpočtu) násobiteľmi závislými od hmotnosti uvedenými v tabuľke nižšie.

A[MBq]Podaná = východisková aktivita × násobiteľ:

Východisková aktivita pri použití ako látky na detekciu rakoviny je 63 MBq. Pre snímky srdca sa používa minimálna východisková aktivita 42 MBq a maximálna východisková aktivita 63 MBq, čo platí pre zhotovovanie snímok srdca v rámci dvojdňového protokolu v pokoji a aj pri záťaži. Pre jednodňový protokol snímania srdca sa používa východisková aktivita 28 MBq v pokoji a 84 MBq pri záťaži. Minimálna aktivita pre ľubovoľné snímkové vyšetrenie je 80 MBq.

Hmotnosť [kg]	Násobiteľ	**Hmotnosť [kg]**	Násobiteľ	**Hmotnosť [kg]**	Násobiteľ
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

Spôsob podávania
Na intravenózne použitie.
Z dôvodu potenciálneho poškodenia tkaniva sa musí bezpodmienečne zabrániť extravazálnej injekcii tohto rádioaktívneho lieku.
Na viacdávkové použitie.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku
Tento liek treba pred podaním pacientovi rekonštituovať. Pokyny na rekonštitúciu a kontrolu rádiochemickej čistoty lieku pred podaním, pozri časť 12.

Príprava pacienta, pozri časť 4.4.

Zhotovovanie snímok

Snímky srdca
Zhotovenie snímky sa má začať približne 30 až 60 minút po injekcii, aby sa umožnil hepatobiliárny klírens. Dlhšie oneskorenie môže byť potrebné pre snímky zhotovené v pokoji a pri záťaži so samotnými vazodilatátormi z dôvodu rizika vyššej subdiafragmatickej aktivity technécia (^{99m}Tc). Neexistuje žiadny dôkaz významných zmien myokardiálnych stopových koncentrácií ani redistribúcie, preto je možné zhotoviť snímku do 6 hodín po injekcii. Test sa môže vykonať v jednodňovom alebo dvojdňovom protokole.

Ak je to možné, má sa vykonať tomografické zobrazenie (SPECT) s EKG gatingom alebo bez neho.

Scintimamografia
Snímky prsníkov sa optimálne iniciujú 5 až 10 minút po injekcii, pričom pacientka je v predklonenej polohe s voľne visiacimi prsníkmi.

Liek sa podáva do žily v ruke oproti prsníku s podozrením na anomáliu. Ak je ochorenie bilaterálne, injekcia sa podáva ideálne do dorzálnej žily v nohe.

Klasická gamakamera
Poloha pacientky sa má potom upraviť tak, aby bol protiľahlý prsník vo zvislej polohe, a má sa zhotoviť laterálna snímka. Predná snímka v polohe na chrbte sa môže potom zhotoviť s rukami pacientky za hlavou.

Kamera určená na snímanie prsníkov
V prípade, že sa používa kamera určená na zobrazovanie prsníkov, musí sa dodržiavať príslušný protokol špecifický pre daný stroj, aby sa dosiahol najlepší možný zobrazovací výkon.

Snímky prištítnych teliesok
Snímkovanie prištítnych teliesok závisí od zvoleného protokolu. Najčastejšie sa používajú subtrakčné a/alebo dvojfázové techniky, ktoré je možné vykonávať spoločne.

V prípade subtrakčnej techniky možno použiť na snímkovanie štítnej žľazy jodid sodný (^{123}I) alebo technecistan sodný (^{99m}Tc), pretože tieto rádiofarmaká sú zachytávané funkčným tkanivom štítnej žľazy. Táto snímka sa odpočíta od snímky technécium (^{99m}Tc) sestamibu a po odpočítaní zostane viditeľné patologické nadmerne aktívne prištítne tkanivo.
Pri použití jodidu sodného (^{123}I) sa snímky získavajú súčasne, začínajúc 5 minút po injekcii technécium (^{99m}Tc) sestamibu. Snímky sa vizuálne kontrolujú, normalizujú na počty štítnej žľazy a snímky jodidu sodného (^{123}I) sa odčítajú od snímok technécium (^{99m}Tc) sestamibu.
Pri použití technecistanu sodného (^{99m}Tc) sa snímkovanie technecistanu sodného (^{99m}Tc) začína 20 - 30 minút po injekcii. Snímanie technécium (^{99m}Tc) sestamibu sa začína 10 - 15 minút po injekcii. Obrazy technecistanu sodného (^{99m}Tc) sú buď digitálne alebo kognitívne odčítané od obrazov technécium (^{99m}Tc) sestamibu.

Pri použití dvojfázovej techniky sa prvý obraz krku a mediastína získa o 10 minút neskôr. Po vymývacej dobe (wash-out period) 1 až 2 hodiny sa znova vykoná zobrazovanie krku a mediastína.

Planárne snímky môžu byť doplnené skorým a oneskoreným zobrazením SPECT alebo SPECT/CT.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na ktorúkoľvek zo zložiek značeného rádiofarmaka.

Pri myokardiálnych scintigrafických vyšetreniach v podmienkach záťaže sa majú zvážiť všeobecné kontraindikácie súvisiace s vyvolaním ergometrickej alebo farmakologickej záťaže.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Možnosť reakcií z precitlivenosti alebo anafylaktických reakcií
Ak sa vyskytnú reakcie z precitlivenosti alebo anafylaktické reakcie, podávanie lieku sa musí okamžite prerušiť a v prípade potreby sa musí nasadiť intravenózna liečba. Na umožnenie okamžitého zásahu v núdzových prípadoch musia byť okamžite k dispozícii potrebné lieky a zariadenia, ako napríklad endotracheálna trubica a respiračný ventilátor.

Individuálne posúdenie pomeru prínosu a rizika
U každého pacienta musí byť expozícia ionizačnému žiareniu opodstatnená na základe pravdepodobného prínosu, ktorý z toho vyplýva. Podaná aktivita by mala byť v každom prípade taká nízka, akú je možné rozumne dosiahnuť na to, aby sa získali požadované diagnostické informácie.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene
U týchto pacientov sa vyžaduje dôkladné zváženie pomeru prínosu a rizika, pretože je možná zvýšená radiačná expozícia (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia
Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.
Indikáciu je nutné dôkladne zvážiť, pretože účinná dávka na jeden MBq je vyššia ako u dospelých (pozri časť 11).

Príprava pacienta
Pacient má byť pred začiatkom vyšetrenia dobre hydratovaný a počas prvých hodín po vyšetrení je potrebné vyzývať pacienta k tomu, aby sa šiel vymočiť tak často, ako je to možné, z dôvodu zníženia radiácie.

Snímky srdca
Pacienti nemajú jesť podľa možnosti najmenej štyri hodiny pred vyšetrením. Odporúča sa, aby pacienti pred zhotovením snímok zjedli ľahké tučné jedlo alebo vypili pohár alebo dva poháre mlieka po každej injekcii. Podporí sa tým rýchly hepatobiliárny klírens technécia (^{99m}Tc) sestamibi a následná nižšia pečeňová aktivita na snímke.

Interpretácia snímok technécium (^{99m}Tc) sestamibu
Interpretácia scintimamografie
Lézie prsníka do priemeru 1 cm nemusia byť všetky zistené pomocou scintimamografie, pretože citlivosť technécium (^{99m}Tc) sestamibu pri detekcii týchto lézií je nízka. Negatívne vyšetrenie nevylučuje rakovinu prsníkov, najmä v prípade takejto malej lézie.

Po procedúre
Počas prvých 24 hodín po podaní injekcie má byť obmedzený blízky kontakt s dojčatami a gravidnými ženami.

Osobitné upozornenia
Pri myokardiálnych scintigrafických vyšetreniach v podmienkach záťaže sa majú zvážiť všeobecné kontraindikácie a preventívne opatrenia súvisiace s vyvolaním ergometrickej alebo farmakologickej záťaže.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Preventívne opatrenia týkajúce sa rizík pre životné prostredie, pozri časť 6.6.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kardiaká
Lieky, ktoré ovplyvňujú funkciu myokardu a/alebo prietok krvi, môžu spôsobovať falošné negatívne výsledky pri diagnostike ochorenia koronárnych artérií. Najmä betablokátory a antagonisty vápnika znižujú spotrebu kyslíka, čím tiež ovplyvňujú perfúziu a betablokátory inhibujú zvýšenie srdcovej frekvencie a krvného tlaku pri záťaži. Z tohto dôvodu sa má pri interpretácii výsledkov scintigrafického vyšetrenia zvážiť súbežná liečba. Treba dodržiavať odporúčania týkajúce sa príslušných pokynov na vykonávanie ergometrických alebo farmakologických záťažových testov.

Inhibítory protónovej pumpy
Ukázalo sa, že použitie inhibítorov protónovej pumpy je významne spojené s absorpciou žalúdočnou stenou. Jeho blízkosť k spodnej stene myokardu môže viesť k falošne negatívnym alebo falošne pozitívnym nálezom, a teda k nepresnej diagnóze. Odporúča sa ochranná lehota najmenej 3 dni.

Liečivá s jódom
Keď sa používa na snímkovanie nadmerne aktívneho prištítneho tkaniva odpočítavacia technika, nedávne používanie rádiologicky kontrastného média obsahujúceho jód, liekov používaných na liečbu hyper- alebo hypotyreózy alebo niekoľkých ďalších liekov pravdepodobne zníži kvalitu snímok štítnej žľazy a dokonca znemožní vykonať odpočítanie. Úplný zoznam potenciálne interagujúcich liekov nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre jodid sodný (^{123}I) alebo pertechnetát sodný (^{99m}Tc).

Pediatrická populácia
Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku
Pri plánovanom podávaní rádiofarmák žene vo fertilnom veku je dôležité zistiť, či táto žena nie je gravidná. Každá žena, ktorej vynechala menštruácia, sa má považovať za gravidnú, až kým sa nepreukáže opak. Ak existuje podozrenie na možnú graviditu (ak žene vynechala menštruácia alebo ak má veľmi nepravidelný menštruačný cyklus), je potrebné pacientke ponúknuť alternatívne postupy, ktoré nevyužívajú ionizujúce žiarenie (ak také existujú).

Gravidita
Rádionuklidové postupy vykonávané u gravidných žien zahŕňajú aj radiačnú dávku pre plod. Počas gravidity sa preto majú vykonávať iba nevyhnutné vyšetrenia, keď pravdepodobná výhoda výrazne prevyšuje riziko pre matku a plod.

Dojčenie
Pred podaním rádiofarmák matke, ktorá dojčí, sa má zvážiť, či by sa podanie rádionuklidu nebolo možné oddialiť na neskôr, až kým matka neprestane dojčiť, a či boli zvolené najvhodnejšie rádiofarmaká s ohľadom na vylučovanie aktivity do materského mlieka. Ak sa zváži, že podanie je potrebné, laktácia sa má prerušiť na 24 hodín a vytlačené materské mlieko sa má zlikvidovať.

Počas prvých 24 hodín po podaní injekcie sa má obmedziť blízky kontakt s dojčatami.

Fertilita
Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

STAMICIS nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúca tabuľka znázorňuje, aké frekvencie sa uvádzajú v tejto časti:

Veľmi časté (≥1/10)
Časté (≥1/100 až <1/10)
Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)
Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)
Veľmi zriedkavé (<1/10 000)
Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Poruchy imunitného systému:
Zriedkavé: Závažné reakcie z precitlivenosti, ako napríklad dyspnoe, hypotenzia, bradykardia, asténia a vracanie (zvyčajne do dvoch hodín od podania), angioedém. Iné reakcie z precitlivenosti (alergické reakcie pokožky a sliznice s vyrážkami (pruritus, žihľavka, edém), vazodilatácia).
Veľmi zriedkavé: Ďalšie reakcie z precitlivenosti boli popísané u predisponovaných pacientov.

Poruchy nervového systému:
Menej časté: Bolesť hlavy.
Zriedkavé: Záchvaty (krátko po podávaní), synkopa.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti
Menej časté: Bolesť na hrudníku/ angína pektoris, abnormálne EKG.
Zriedkavé: Arytmia.

Poruchy gastrointestinálneho traktu
Menej časté: Nevoľnosť.
Zriedkavé: Bolesti brucha.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:
Zriedkavé: Lokálne reakcie v mieste vpichu, hypoestézia a parestézia, návaly tepla.
Neznáme: Multiformný erytém.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:
Časté: Tesne po injekcii kovová alebo horká chuť, často v kombinácii so suchosťou úst a môže sa pozorovať zmena čuchu.
Zriedkavé: Zvýšená teplota, únava, závrat, prechodná bolesť podobná artritíde.

Ďalšie poruchy
Expozícia ionizačnému žiareniu je spojená s vyvolaním rakoviny a potenciálom pre rozvoj dedičných porúch. Vzhľadom na to, že účinná dávka je približne 13,0 mSv, keď sa podáva maximálna odporúčaná aktivita 1600 MBq (400 v pokoji a 1200 MBq v strese) pre 1-dňový protokol sa očakáva, že tieto nežiaduce reakcie sa vyskytnú s nízkou pravdepodobnosťou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade podania nadmernej radiačnej dávky technécium (^{99m}Tc) sestamibu sa má dávka absorbovaná pacientom podľa možnosti znížiť zvýšeným vylučovaním rádionuklidu z tela častým močením a častou stolicou. Môže byť užitočné stanoviť hodnotu podanej účinnej dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diagnostické rádiofarmaká, zlúčeniny technécia (^{99m}Tc),
ATC kód:V09GA01

Farmakodynamické účinky
Pri chemických koncentráciách používaných na diagnostické vyšetrenia sa nezdá, že by mal roztok technécium (^{99m}Tc) sestamibu akýkoľvek farmakodynamický účinok.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po rekonštitúcii s injekčným technecistanom sodným (^{99m} Tc) vzniká nasledujúci komplex technécium (^{99m}Tc) sestamibu:

$[^{99m}Tc\ (MIBI)_6]^+$ kde: MIBI = 2-metoxyizobutylizonitril

Biodistribúcia
Technécium (^{99m}Tc) sestamib sa rýchlo distribuuje z krvi do tkaniva: 5 minút po injekcii zostáva v krvnom obehu iba približne 8 % z injekčne podanej dávky. Pri fyziologickej distribúcii je možné pozorovať evidentnú koncentráciu technécium (^{99m}Tc) sestamibu *in vivo* v niekoľkých orgánoch. Normálna absorpcia sledovacej látky je zrejmá najmä v slinných žľazách, štítnej žľaze, myokarde, pečeni, žlčníku, tenkom a hrubom čreve, obličkách, močovom mechúre, choroidálnom plexe a kostrových svaloch a občas v bradavkách. Slabá homogénna absorpcia v prsníku alebo podpaží je normálna.

Myokardiálna perfúzna scintigrafia
Technécium (99mTc) sestamib je katiónový komplex, ktorý prechádza pasívnou difúziou cez kapilárnu a bunkovú membránu. Vnútri bunky je lokalizovaný v mitochondriách, kde sa zachytáva a retencia je založená na neporušených mitochondriách, čo odráža životaschopné myocyty. Po intravenóznej injekcii sa distribuuje v rámci myokardu v závislosti od perfúziu a viability myokardu. Absorpcia v myokarde, ktorá je závislá od koronárneho prietoku, predstavuje 1,5 % z injekčne podanej dávky pri záťaži a 1,2 % z injekčne podanej dávky v pokoji. Nevratne poškodené bunky však neabsorbujú technécium (^{99m}Tc) sestamibi. Úroveň extrakcie v myokarde znižuje hypoxia. Jeho redistribúcia je veľmi malá, a preto sú potrebné pre vyšetrenia pri záťaži a v pokoji samostatné injekcie.

Scintimamografia
Absorpcia technécium (^{99m}Tc) sestamibu v tkanive závisí hlavne od vaskularizácie, ktorá je vo všeobecnosti vyššia v nádorovom tkanive. Technécium (^{99m}Tc) sestamib sa akumuluje v rôznych novotvaroch a najvýraznejšie v mitochondriách. Jeho absorpcia súvisí so zvýšeným energeticky závislým metabolizmom a bunkovým bujnením. Jeho bunková akumulácia sa znižuje pri nadmernej expresii proteínov rezistencie na viaceré lieky.

Snímkovanie nadmerne aktívneho prištítneho tkaniva
Technécium (^{99m}Tc) sestamib sa lokalizuje v prištítnom tkanive aj vo funkčnom tkanive štítnej žľazy, avšak z normálneho tkaniva štítnej žľazy sa zvyčajne vymýva rýchlejšie než z abnormálneho prištítneho tkaniva.

Eliminácia
K vylučovaniu technécium (^{99m}Tc) sestamibu dochádza väčšinou prostredníctvom obličiek a hepatobiliárneho systému. Aktivita technécium (^{99m}Tc) sestamibu zo žlčníka sa objaví v črevách do jednej hodiny od injekčného podania. Približne 27 % z injekčne podanej dávky sa vylúči obličkami po 24 hodinách a približne 33 % z injekčne podanej dávky sa vylúči v stolici po 48 hodinách.

Farmakokinetické vlastnosti u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene neboli charakterizované.

Polčas rozpadu
Biologický myokardiálny polčas rozpadu technécium (^{99m}Tc) sestamibu je približne 7 hodín v pokoji a pri záťaži. Efektívny polčas rozpadu (ktorý zahŕňa biologický aj fyzikálny polčas rozpadu) je približne 3 hodiny pre srdce a približne 30 minút pre pečeň.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách akútnej intravenóznej toxicity u myší, potkanov a psov bola najnižšia dávka rekonštituovaného kitu Sestamibi, ktorá spôsobila akékoľvek úmrtia, 7 mg/kg (vyjadrená ako obsah Cu $(MIBI)_4$ BF_4) u samíc potkanov. To zodpovedá 500-násobku maximálnej dávky u ľudí (MHD) 0,014 mg/kg pre dospelých (70 kg).

Potkany ani psy nevykazovali žiadne účinky súvisiace s liečbou pri dávkach rekonštituovanej súpravy na úrovni 0,42 mg/kg (30-násobok MHD) a 0,07 mg/kg (5-násobok MHD), v tomto poradí počas 28 dní. Pri opakovanom podávaní sa prvé symptómy toxicity objavili počas podávania 150-násobku dennej dávky počas 28 dní.
Extravazácia pri podaní u zvierat spôsobila akútny zápal s edémom a krvácaniami v mieste injekčného podania.

Štúdie reprodukčnej toxicity neboli vykonané.

Cu $(MIBI)_4$ BF_4 nevykazoval žiadnu genotoxickú aktivitu v Amesovom teste, teste CHO/HPRT ani v testoch výmeny sesterských chromatíd.
Pri cytotoxických koncentráciách sa pozorovalo zvýšenie chromozomálnych aberácií v in vitro analýze ľudských lymfocytov. V in vivo teste myšacích mikrojadier sa nepozorovala žiadna genotoxická aktivita pri dávke 9 mg/kg.

Štúdie na vyhodnotenie karcinogénneho potenciálu súpravy pre rádiofarmakum neboli vykonané.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid cínatý, dihydrát
cysteínium-chlorid, monohydrát
citrónan sodný
manitol

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 12.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Rekonštituovaný a rádioaktívne označený liek uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C a použite ho do 10 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného a rádionuklidom označeného lieku, pozri časť 6.3.

Uchovávanie rádiofarmák sa má vykonávať v súlade s národnými predpismi pre rádioaktívne materiály.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

15 ml viacdávková sklenená injekčná liekovka z bórokremičitého skla typu I, uzavretá zátkou z brómbutylovej gumy a hliníkovými uzávermi.

Veľkosť balenia: 5 injekčných liekoviek

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všeobecné upozornenia
Rádiofarmaká by mali prijímať, používať a podávať len oprávnené osoby v určených klinických zariadeniach. Ich príjem, skladovanie, používanie, preprava a likvidácia podliehajú predpisom a/alebo príslušným licenciám miestneho príslušného orgánu.

Rádiofarmaká sa musia pripravovať spôsobom, ktorý vyhovuje požiadavkám na radiačnú bezpečnosť, ako aj na farmaceutickú kvalitu. Treba prijať príslušné aseptické opatrenia.

Obsah injekčnej liekovky je určený iba na použitie pri príprave technécia (^{99m}Tc) sestamibi a nesmie sa podávať priamo pacientovi bez toho, aby sa najprv vykonal prípravný postup.

Pokyny na núdzovú prípravu lieku pred podaním, pozri časť 12.

Ak sa kedykoľvek počas prípravy tohto lieku poruší celistvosť injekčnej liekovky, injekčná liekovka sa nesmie použiť.

Postupy podávania sa majú vykonávať spôsobom minimalizujúcim riziko kontaminácie lieku a ožiarenia personálu. Povinné je dostatočné tienenie.

Obsah súpravy pred núdzovou prípravou nie je rádioaktívny. Po pridaní roztoku pertechnátu sodného (^{99m}Tc) je však nutné zabezpečiť dostatočné tienenie pred ionizujúcim žiarením finálneho prípravku.

Podávanie rádiofarmák vytvára riziko pre ďalšie osoby spôsobené externou radiáciou alebo kontamináciou z rozliateho moču, zvratkov alebo akýchkoľvek iných biologických tekutín. Preto sa musia prijať opatrenia na ochranu proti žiareniu v súlade s národnými predpismi.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

88/0509/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĺŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. novembra 2008
Dátum posledného predĺženia: 25. septembra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026

11. DOZIMETRIA

Technécium (^{99m}Tc) sa vyrába pomocou generátora (^{99}Mo/^{99m}Tc) a rozpadá sa s vyžarovaním žiarenia gama so strednou energiou 140 keV a polčasom rozpadu 6,02 hodiny na technécium (^{99}Tc), ktoré sa dá s ohľadom na jeho dlhý polčas rozpadu 2,13 x 10^5 rokov považovať za kvázi stabilné.

Údaje uvedené nižšie pochádzajú z publikácie ICRP 128 a sú vypočítané na základe nasledujúcich predpokladov: Po intravenóznej injekcii sa látka rýchlo vylučuje z krvi a akumuluje sa hlavne v svalovom tkanive (vrátane srdca), pečeni a obličkách a v menšom množstve v slinných žľazách a štítnej žľaze. Pri injekčnom podaní látky spolu so záťažovým testom dochádza k značnému zvýšeniu absorpcie v srdci a kostrových svaloch, s príslušne nižšou absorpciou vo všetkých ostatných orgánoch a tkanivách. Látka sa vylučuje pečeňou a obličkami v rozsahu 75 % a 25 %, v tomto poradí.

	Absorbovaná dávka na jednotku podanej aktivity [mGy/MBq] (subjekt v pokoji)				
Orgán	**Dospelý**	**15-ročný**	**10-ročný**	**5-ročný**	**1-ročný**
Nadobličky	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Povrchy kostí	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Mozog	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Prsník	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Stena žlčníka	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Gastrointestinálny trakt:					
Stena žalúdka	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Stena tenkého čreva	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Stena hrubého čreva	0,024	0,031	0,050	0,079	0,015
Stena hornej časti hrubého čreva	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
Stena dolnej časti hrubého čreva	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Srdcová stena	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Obličky	0,036	0,043	0,059	0,085	0,015
Pečeň	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Pľúca	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Svaly	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Pažerák	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Vaječníky	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Pankreas	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Červená kostná dreň	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Slinné žľazy	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
Semenníky	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Týmus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Štítna žľaza	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Stena močového mechúra	0.011	0.014	0.019	0.023	0.041
Maternica	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Zvyšné orgány	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Účinná dávka (mSv/MBq)	**0,0090**	**0,012**	**0,018**	**0,028**	**0,053**

	absorbovaná dávka na jednotku podanej aktivity [mGy/MBq] (cvičenie)				
Orgán	**Dospelý**	**15-ročný**	**10-ročný**	**5-ročný**	**1-ročný**
Nadobličky	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Povrchy kostí	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Mozog	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Prsník	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Stena žlčníka	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Gastrointestinálny trakt:					
Stena žalúdka	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Stena tenkého čreva	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Stena hrubého čreva	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
Stena hornej časti hrubého čreva	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13
Stena dolnej časti hrubého čreva	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099
Srdcová stena	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Obličky	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Pečeň	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Pľúca	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Svaly	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Pažerák	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Vaječníky	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Pankreas	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Červená kostná dreň	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Slinné žľazy	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
Semenníky	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Týmus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Štítna žľaza	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Stena močového mechúra	0.0098	0.013	0.017	0.021	0.038
Maternica	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Zvyšné orgány	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Účinná dávka [mSv/MBq]	**0,0079**	**0,010**	**0,016**	**0,023**	**0,045**

Účinná dávka bola vypočítaná podľa frekvencie močenia na úrovni 3,5 hodiny u dospelých.

Snímky srdca
Účinná dávka vyplývajúca z podania maximálnej odporúčanej aktivity 1600MBq technécium (^{99m}Tc) sestamibu pre dospelú osobu s hmotnosťou 70 kg je približne 13,0 mSv, ak sa realizuje jednodňový protokol s podaním 400 MBq v pokoji a 1200 MBq pri cvičení.
Pri tejto podanej aktivite 1600 MBq je typická dávka žiarenia v cieľovom orgáne srdca 11,2 mGy a typické dávky žiarenia v kritických orgánoch žlčníka, obličiek a hornej časti hrubého čreva sú 55,2 ; 45,6 a 37,2 mGy, v uvedenom poradí.
Účinná dávka vyplývajúca z podania maximálnej odporúčanej aktivity 1200 MBq (600 MBq v pokoji a 600 MBq pri cvičení) technécium (^{99m}Tc) sestamibu pri dvojdňovom protokole pre dospelú osobu s hmotnosťou 70 kg je približne 10,1 mSv.
Pri tejto podanej aktivite 1200 MBq je typická dávka žiarenia v cieľovom orgáne srdca 8,1 mGy a typické dávky žiarenia v kritických orgánoch žlčníka, obličiek a hornej časti hrubého čreva sú 43,2 ; 37,2 a 29,4mGy, v uvedenom poradí.

Scintimamografia
Účinná dávka vyplývajúca z podania maximálnej odporúčanej aktivity 1 000 MBq technécium (^{99m}Tc) sestamibu pre dospelú osobu s hmotnosťou 70 kg je približne 9 mSv.
Pri podanej aktivite 1 000 MBq je typická dávka žiarenia v cieľovom orgáne prsníka 3,8 mGy a typické dávky žiarenia v kritických orgánoch žlčníka, obličiek a hornej časti hrubého čreva sú 39, 36 a 27 mGy, v uvedenom poradí.

Snímky prištítnych teliesok
Účinná dávka vyplývajúca z podania maximálnej odporúčanej aktivity 900 MBq technécium (^{99m}Tc) sestamibu pre dospelú osobu s hmotnosťou 70 kg je približne 8,1 mSv.
Pri podanej aktivite 900 MBq je typická dávka žiarenia v cieľovom orgáne štítnej žľazy 4,8 mGy a typické dávky žiarenia v kritických orgánoch žlčníka, obličiek a hornej časti hrubého čreva sú 35,132,4a 24,3 mGy, v uvedenom poradí.

12. POKYNY NA PRÍPRAVU RÁDIOFARMÁK

Natiahnutie lieku do injekčnej striekačky sa má vykonávať v aseptických podmienkach. Injekčné liekovky sa nesmú otvoriť pred dezinfekciou zátky a roztok sa má natiahnuť cez zátku použitím jednodávkovej injekčnej striekačky s nasadeným vhodným chráničom a jednorazovou sterilnou ihlou alebo použitím schváleného automatického aplikačného systému. Z jednej injekčnej liekovky je možné odobrať najviac 10 dávok.

Ak sa poruší celistvosť injekčnej liekovky, liek sa nesmie použiť.

Pokyny na prípravu technécium (^{99m}Tc) sestamibu

Príprava technécium (^{99m}Tc) sestamibu zo súpravy sa vykonáva podľa nasledujúceho postupu, ktorý spĺňa zásady pre aseptickú prípravu a ochranu pred ionizačným žiarením:

Spôsob prípravy

A. Postup varu

1 Počas prípravy sa majú používať vodotesné rukavice. Z injekčnej liekovky zložte plastovú platničku a povrch uzáveru injekčnej liekovky vydezinfikujte.

2 Liekovku, náležite označenú dátumom, časom prípravy, objemom a aktivitou, uložte do vhodného odtienenia proti žiareniu.

3 Sterilnou odtienenou injekčnou striekačkou získajte asepticky asi 1 až 3 ml sterilného nepyrogénneho roztoku technecistanu sodného (^{99m}Tc) (200 MBq až 11,1 GBq).

4 Do injekčnej liekovky v odtienení olovom pridajte asepticky roztok technecistanu sodného (^{99m}Tc). Bez toho, že by ste vybrali ihlu, odoberte rovnaký objem z priestoru nad kvapalinou („headspace“), aby ste udržali atmosférický tlak v liekovke.

5 Silno pretrepte asi 5 až 10 rýchlymi pohybmi zhora nadol.

6 Injekčnú liekovku vyberte z odtienenia olovom a uložte ju **vzpriamene** do vhodného kúpeľa s variacou sa vodou tak, aby injekčná liekovka nebola priamo v styku so spodkom kúpeľa a 10 minút udržiavajte var. Kúpeľ musí mať odtienenie. Čas 10 minút sa začína hneď potom, ako sa voda **začne opäť variť**.
Poznámka: Počas varenia injekčná liekovka **musí** zostať vzpriamene. Použite taký vodný kúpeľ, kde zátka bude nad hladinou vody.

7 Injekčnú liekovku vyberte z vodného kúpeľa a nechajte 15 minút chladnúť v primeranom olovenom ochrannom kryte.

8 Ešte pred podávaním, zrakom skontrolujte obsah injekčnej liekovky, či neobsahuje častice a nezmenila farbu.

9 V prípade potreby je možné roztok zriediť roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

10 Pomocou sterilnej odtienenej injekčnej striekačky asepticky odoberte technécium (^{99m}Tc) sestamib. Použite do 10 hodín od prípravy.

11 Pred podávaním pacientovi sa má skontrolovať rádiochemická čistota podľa metódy rádio TLC (uvedené nižšie).

B Postup so zahrievacím blokom

1 Počas prípravy sa majú používať vodotesné rukavice. Z injekčnej liekovky súpravy zložte plastové platničky a povrch uzáveru liekovky vydezinfikujte.

2 Injekčnú liekovku, náležite opatrenú dátumom, časom prípravy, objemom a aktivitou, uložte do vhodného odtienenia proti žiareniu.

3 Sterilnou odtienenou injekčnou striekačkou získajte asepticky asi 1 až 3 ml sterilného nepyrogénneho roztoku technecistanu sodného (^{99m}Tc) (200 MBq až 11,1 GBq) .

4 Do injekčnej liekovky v odtienení olovom pridajte asepticky roztok technecistanu sodného (^{99m}Tc). Bez toho, že by ste vybrali ihlu, odoberte rovnaký objem z priestoru nad kvapalinou, aby ste udržali atmosférický tlak v injekčnej liekovke.

5 Silno pretrepte asi 5 až 10 rýchlymi pohybmi zhora nadol.

6 Injekčnú liekovku vložte do ohrievacieho bloku, predtým zahriateho na 120°C, a 10 min. inkubujte. Ohrievací blok má byť upravený podľa veľkosti injekčnej liekovky, aby sa zaistil správny prenos tepla z ohrievacieho zariadenia do obsahu injekčnej liekovky.

7 Injekčnú liekovku vyberte z ohrievacieho bloku a nechajte 15 minút chladnúť v primeranom olovenom ochrannom kryte.

8 Ešte pred podávaním, zrakom skontrolujte obsah liekovky, či neobsahuje častice a nezmenila farbu.

9 V prípade potreby je možné roztok zriediť roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

10 Pomocou sterilnej odtienenej injekčnej striekačky asepticky odoberte technécium (^{99m}Tc) sestamib. Použite do 10 hodín od prípravy.

11 Pred podávaním pacientovi sa má skontrolovať rádiochemická čistota podľa metódy rádio TLC (uvedené nižšie).

Kontrola kvality

Metóda

Tenkovrstvová chromatografia

Pomôcky

1 Platňa z oxidu hliníka, J.T. Baker « Baker-flex » IB-FTLC , vopred narezaná na veľkosť 2,5 cm x 7,5 cm.

2 Etanol 768 g/l

3 Prístroj na meranie rádioaktivity v rozsahu 0,7 – 12 GBq.

4 1 ml injekčná striekačka, s veľkosťou ihly 22-26.

5 Malá vývojová nádrž s krytom, (100 ml kadička pokrytá filmom plastovej fólie stačí).

Postup

1 Do vývojovej nádrže (kadičky) nalejte dostatok etanolu tak, aby hĺbka rozpúšťadla bola 3-4 mm. Nádrž (kadičku) zakryte plastovou fóliou a nechajte ju ekvilibrovať asi 10 minút.

2 Pomocou 1 ml injekčnej striekačky s ihlou 22-26 naneste 1 kvapku etanolu na platňu z oxidu hliníka TLC 1,5 cm od spodku. Bod nenechajte vyschnúť.

3 Nahor od bodu etanolu naneste 1 kvapku roztoku zo súpravy. Bod nechajte vyschnúť. **Nezahrievajte.**

4 Nechajte platne vyvíjať až dovtedy, kým rozpúšťadlo nevsiakne do vzdialenosti 5,0 cm od bodu.

5 Narežte pruh 4,0 cm od spodku a hodnotu pre každú časť namerajte v prístroji na meranie rádioaktivity.

6 % rádiochemickej čistoty vypočítajte takto:

$$\% \text{ technécium } (^{99m}\text{Tc}) \text{ sestamibu} = \frac{\text{(Aktivita hornej časti)}}{\text{(celková aktivita)}} \text{ x } 100$$

Rádiochemická čistota má byť vyššia alebo rovná 94 %, v opačnom prípade sa prípravok má zlikvidovať.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.